

COVID - 19
I

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarınınca yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2021 • Sayı: 4 • Ay: Temmuz - Ağustos

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Kasım 2022 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 42 SAYI: 4 YIL: 2021

EDİTÖR

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Umay KAVGACI

Dr. Hilal Eda KORKMAZ

Dr. Osman Oğuz DEMİR

Dr. Özge ALBAYRAK

Dr. Aslı KUZU

Dr. Ömer Faruk İPEK

Dr. Umut Berk MERCAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZON

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Banu ANLAR

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

Prof. Dr. Songül YALÇIN

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

**COVID-19 Epidemiyolojisi,
Klinik Bulgular ve Tanı 637**
Dr. Sare İLBAY, Dr. Ateş KARA

**Çocuklarda Multisistem Enflamatuvar
Sendrom (MIS-C)..... 655**
Dr. Sibel LAÇİNEL GÜRLEVİK,
Dr. Ali Bülent CENGİZ

Çocuk Hastalarda COVID-19 Tedavisi..... 691
Dr. Pembe Derin OYGAR, Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ

COVID-19 Aşılı 719
Dr. Perihan TUNÇDEMİR, Dr. Mehmet CEYHAN

**Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)
Pandemisi ve Çocuk Acil Yönetimi..... 739**
Dr. Emre GÜNGÖR, Dr. Özlem TEKŞAM

**COVID-19 Pandemisinde Çocuk Acil Servisinde
Aerosol Oluşturan İşlemlerin Yönetimi..... 759**
Dr. Hande YİĞİT, Dr. Özlem TEKŞAM

**Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)
Pandemisi Çocuk Acil Başvurularını Nasıl
Etkiledi? 777**
Dr. Orkun AYDIN, Dr. Özlem TEKŞAM

COVID-19'da Akciğer Tutulumu 791
Dr. Özlem SARITAŞ NAKİP, Dr. Benan BAYRAKÇI

**Çocuklarda COVID-19'da
Kanıtlanamamış Tedaviler 795**
Dr. Erennur TUFAN, Dr. Selman KESİCİ

COVID-19 ve Çocuk Romatoloji..... 809
Dr. Zeynep BALIK, Dr. Seher ŞENER,
Dr. Ümmüşen KAYA AKCA, Dr. Erdal ATALAY,
Dr. Müşerref KASAP CÜCEOĞLU,
Dr. Özge BAŞARAN, Dr. Ezgi Deniz BATU,
Dr. Yelda BİLGİNER, Dr. Seza ÖZEN

COVID-19'da Kardiyak Tutulum 827
Dr. Muharrem İMANLI, Dr. Ebru AYPAR, Dr. Tevfik
KARAGÖZ

**Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda
COVID-19..... 839**
Dr. Sinem Nur SELÇUK, Dr. Aydın ADIGÜZEL,
Dr. H. Hakan AYKAN

ISSN 1300 - 4336

COVID-19 EPİDEMİYOLOJİSİ, KLİNİK BULGULAR VE TANI

Dr. Sare İLBAY*, Dr. Ateş KARA**

30 Aralık 2019’da Wuhan (19 milyonluk nüfuslu Wuhan şehri, 58 milyonluk Hubei eyaletinin başkenti) Belediye Sağlık Komitesinin acil ve kırmızı işaretli olarak “nedeni bilinmeyen pnömoni tedavisi hakkında bir bildirimi” internette yayınlandı. Şehir Sağlık Komisyonu’nun ikinci bir raporu ile vakaların birbiri ardına şehirdeki Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarı’ndan geldiği bildirildi. 31 Aralık 2019’da, Aralık 2019 ortalarından bu yana, Wuhan’da, bilinen viral etkenlerle açıklanamayan, grip benzeri hastalıkların izleminin sürdüğü ve 7’si kritik, 27 viral pnömoni tanısı konulduğu bildirildi. Daha sonra yapılan bir çalışmada hastalığın Wuhan’da 9 Kasım 2019’da ortaya çıktığı (%95 güven aralığı: 25 Eylül-19 Aralık 2019) iddia edildi.

8 Ocak’ta etkenin genetik sekanslama ile yeni bir koronavirüs olduğu bildirildi. Çin, 12 Ocak 2020’de yeni koronavirüsün genetik dizisini paylaştı. Wuhan ve Çin dışında ilk uluslararası bildirim ise, 13 Ocak’ta Tayland ve 16 Ocak’ta Japonya’dan Wuhan’dan gelen yeni koronavirüsle enfekte vakalarının bildirimi şeklinde oldu. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 31 Aralık - 20 Ocak 2020 arasında 314 (309’u Çin, bunların 270’i Wuhan’dan) vaka, 6 ölüm ve 16 enfekte sağlık çalışanı olduğu bilgisini paylaştı. DSÖ, yeni vakaların Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarı ile epidemiyolojik ilişkisinin olmaması nedeniyle insandan insana bulaş olasılığına dikkat çekti. 24 Ocak’ta Vietnam’dan bildirilen vaka, insandan insana bulaşma örneği olarak değerlendirildi. 30 Ocak 2020’de DSÖ, mevcut salgına neden olan hastalığın adının “2019-nCoV akut solunum yolu hastalığı” (2019 ilk vakanın ortaya çıktığı tarihi, “n” yeni anla-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

mında (aynı zamanda novel olarak), “CoV” koronavirüs için) olmasını önerdi. Ocak ayının sonuna kadar toplam 19 ülkeden vakalar bildirildi. DSÖ, salgının uluslararası endişe duyulan bir acil halk sağlığı durumu olduğunu ilan etti.

2 Şubat 2020’de Çin dışından ilk ölüm, Filipinler’den bildirildi. 7 Şubat’ta 72 ülkenin seyahat kısıtlamaları uyguladığı duyuruldu.

11 Şubat’ta, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi salgından sorumlu yeni koronavirüsü SARS-CoV-2 olarak yeniden adlandırdı. Bu isim yeni koronavirüsün evrimsel öyküsü ve SARS-CoV ile ilişkili olması nedeniyle seçildi. DSÖ tarafından daha önce MERS (“Middle East Respiratory Sendrom”, Orta Doğu Solunum Sendromu) örneğinde olduğu gibi belirli bir coğrafyayı işaret eden isimlerin artık kullanılmayacağını da açıklayarak bu ismin tercih edildiğini belirtti. DSÖ, SARS-CoV-2’nin neden olduğu hastalığı “Coronavirus disease-19 (COVID-19)” olarak adlandırdı.

5 Mart 2020’de DSÖ, salgın ile ilgili çıkan, çok sayıda ve genellikle doğruluğu olmayan haberler ile ilgili olarak “infodemi” ifadesini kullanarak bu süreci yönetmek için, Salgınlarda Bilgi Ağı (“Webinars by WHO’s Information Network for Epidemics”, EPI-WIN) adlı yenilikçi iletişim girişimi geliştirdi.

COVID-19, 12 Mart 2020’de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi. 14 Mart’ta Çin’de vakalar azalmaya başlarken, DSÖ Genel Direktörü Avrupa’nın pandeminin merkez üssü haline geldiğini açıkladı. 15 Mart 2020’de Çin dışındaki toplam vaka ve ölüm sayısı, Çin’deki toplam vaka sayısını aştı. Bu tarihten itibaren, Çin’den gelen vakaların artık ayrı olarak gösterilmeyeceği belirtildi. Vakalar DSÖ bölgelerine göre verilmeye başlandı. 19 Mart 2020’de dünya çapında vaka sayısı 200.000’i aştı. İlk 100.000 vakaya ulaşmak üç aydan fazla, sonraki 100.000’e ulaşmak sadece 12 gün sürdü. 20 Mart 2020’de ilk aşı denemesi, virüsün genetik sekansının Çin tarafından paylaşılmasından 60 gün sonra başladı. Tanıda antikör testlerinin yeri ve duyarlılığı ile ilgili çalışmalar ile tedaviye yönelik çalışmalar organize edildi. COVID-19 vakaları artmaya devam ettikçe, birçok ülke vatandaşlarından evde kendilerini karantinaya almalarını istedi.

Nisan 2020’de Avrupa’da vaka sayısı hızla artarken, hastanelerde akut ve yoğun bakım gerektiren çok sayıda hastaya hizmet sunumu ile ilgili güçlükler yaşandı. DSÖ, COVID-19 salgını devam ettikçe halk sağlığı sistemlerinin

ciddi bir yük altında olduğunu, ancak aşı ile önlenabilir hastalık salgınlarını önlemek için ülkelerin aşılama hizmetlerini güçlendirmesi gerektiğini belirtti. Rutin aşılardan aksatılmamasının önemi vurgulandı. 11 Nisan 2020’de DSÖ, COVID-19 ölümlerinin bildiriminde olası (klinik olarak uyumlu vakalar) veya doğrulanmış tüm COVID-19 vakalarının COVID-19 ile ilişkili ölüm olarak bildirilmesini istedi.

Nisan 2020’de COVID-19 ile enfekte semptomatik, pre-semptomatik ve asemptomatik kişilerden bulaşma ile ilgili mevcut kanıtlar sunuldu. Yapılan araştırmaların SARS-CoV-2’nin zoonotik bir kaynağa sahip olduğunu gösterdiği, virüsün bir laboratuvar ürünü olduğunu desteklemediği duyuruldu. 2003 yılında SARS salgınının nedeni SARS-CoV-1 yarasalarda bulunan diğer koronavirüslerle yakından ilişkiliydi. SARS-CoV-2 genomunun da yarasalar koronavirüslerinden RaTG13, RmYN02, SL-CoVZC45 ve SL-CoVZXC21 ile benzerlik gösterdiği tespit edildi. SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 ve yarasalar koronavirüslerinin bu yakın genetik ilişkileri, hepsinin aynı filogenetik kökene sahip olduklarını göstermiş, insanlar ve yarasalar arasında sınırlı bir temas olduğu için, virüsün insanlara bulaşmasının, insanların dokunduğu başka bir hayvan türü aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmüştür. Henüz net tanımlanmamış olan bu ara konağın, evcil bir hayvan, vahşi bir hayvan veya evcilleştirilmiş bir vahşi hayvan olabileceği öngörülmüş, sonraki araştırmalarda pangolinlerde tespit edilen yeni bir koronavirüsün SARS-CoV-2 ile yakın genomik benzerliği ara konağın pangolinler olabileceğini telkin etmiştir. İnsan vakalarından izole edilen SARS-CoV-2’nin yayınlanmış tüm genetik sekansları çok benzerdir. Bu, salgının insan popülasyonuna tek noktadan girdiğini göstermektedir.

İlk kez Wuhan’da orijinal virüsün genomunda üç mutasyonluk değişim saptanmıştır. Zaman içinde virüsün kazandığı binlerce mutasyon yeni varyantların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bulaş yeteneği artmış, morbidite ve mortalitede artışa neden olan, küresel olarak dolaşımda hakim duruma geçen varyantlar, tüm dünyada vaka sayılarının artmasıyla sonuçlanan dönemler yaratmıştır. “Dalga” olarak nitelenen bu vaka artış dönemlerinden, Delta varyantı ile yaşanan dördüncü dalga, günlük vaka sayılarının hızla artışı, hastane ve yoğun bakım yatış oranlarında ve mortalitede artış ile dikkat çekerken, Omicron varyantı ile yaşanan beşinci dalgada varyantın yüksek bulaş yeteneği sayesinde günlük vaka sayıları pandeminin en yüksek düzeylerine ulaştı.

18 Mart 2022 itibariyle küresel olarak, toplam vaka sayısı yaklaşık 465 milyon, bildirilen COVID-19 ile ilişkili ölüm 6 milyonu aşmıştır. Bu sayı, yalnız PCR testi ile tanı alan ve raporlanan olguları içermektedir. ABD ve İngiltere’den yapılan seroprevelans çalışmalarına göre gerçek insidans söz konusu sayıların en az 10 katı kadar olabilir. COVID-19 nedeniyle ölüm sayısının, kesin COVID-19 tanısı almış birey sayısına oranlanmasıyla hesaplanan vaka ölüm oranı Mart 2022 itibariyle yaklaşık %1.5’tir. Vaka ölüm oranının, SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle ölüm riskini tam olarak yansıtmadığı akılda tutulmalıdır. Vaka bildirimi ve PCR testi yapma sıklığının ülkeden ülkeye farklılık göstermesi, tanı ve tedavi ile ilgili değişen/gelişen yaklaşımlar, dolaşımdaki baskın varyantların bulaş ve hastalık şiddetinde yarattığı değişiklikler nedeniyle vaka ölüm oranı; pandeminin başından bugüne, dünyada ülkeler arasında belirgin değişkenlik göstermektedir.

Türkiye’de COVID-19’a yönelik çalışmalar 10 Ocak 2020’de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Koronavirüs Bilim Kurulu oluşturulmasıyla başladı. Bu kurulun çalışması ile vaka yönetimi, tanı ve tedaviye yönelik önerilerin yer aldığı “COVID-19 Rehberi” 14 Ocak 2020’de yayınlandı. Bu rehber en son 3 Mart 2022’de güncellendi.

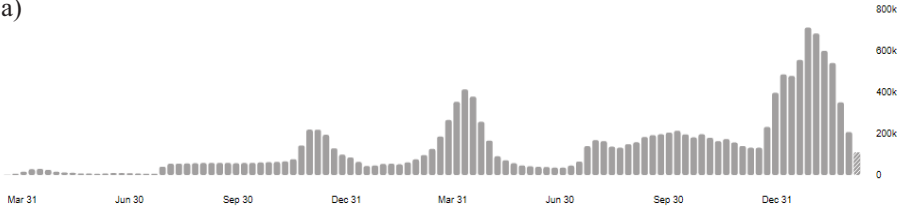
Türkiye’de ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020’de saptandı. Bu vakanın Avrupa’ya seyahat öyküsü vardı. 13 Mart 2020’de ilk vaka ile teması olan 3 kişiye daha tanı konulduğu açıklandı. 1 Nisan 2020’de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından COVID-19’un an itibariyle tüm illerde görüldüğü belirtilerek, illere göre vaka sayısı paylaşılmaya başlandı. Türkiye’de COVID-19 nedeniyle ilk ölüm 17 Mart 2020’de bildirildi. 7 Nisan 2020’de, ölümlerin en çok 65-80 yaş aralığında ve erkeklerde olduğu, ölümlerin %81’ini 60 yaş ve üzerindeki hastaların oluşturduğunu, ölenlerin %77’sinin en az bir komorbid hastalığının olduğu açıklandı. 29 Nisan 2020’de Türkiye’de vaka ölüm oranı %2.58 olarak hesaplandı. Türkiye’de 1 Nisan 2020’de 601, 29 Nisan 2020’de 7428 sağlık çalışanının SARS-CoV-2 PCR sonucunun pozitif olduğu bildirildi. Ülkede ilk COVID-19 olgusuna tanı koyan Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu, COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden ilk hekim oldu.

Pandeminin başladığı günden beri dünyadaki seyre benzer şekilde, SARS-CoV-2 varyantlarının değişmesiyle birlikte, Türkiye’de de vaka sayı artışlarının yaşandığı 5 dalga yaşanmıştır (*Şekil 1*). 31 Ocak 2022’de 712.091 ile

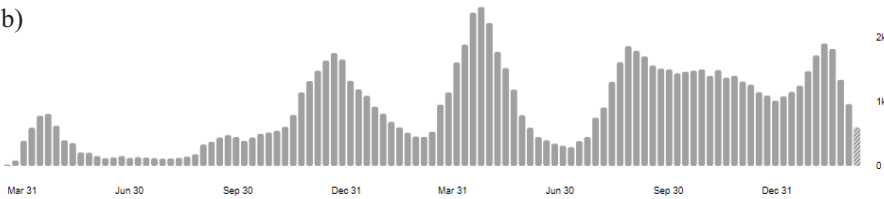
en yüksek günlük vaka sayısına ulaşıldı. 18 Mart 2022 itibariyle Türkiye’den toplam 14.643.491 vaka, 96.954 ölüm bildirilmiş, vaka ölüm oranı %0.7 olarak hesaplanmıştır.

Ülkemizde özellikle pandeminin ilk yılında hastalığın yayılımını önlemeye yönelik çok sayıda önlem alındı. Yurt içi ve yurt dışı seyahat kısıtlamaları, okullarda ve üniversitelerde eğitime ara verilmesi, tiyatro, sinema, gösteri merkezi, konser salonu, kafe, restoran, alışveriş merkezleri, yüzme havuzu ve spor merkezleri gibi insanların toplu olarak bulunduğu mekanların kapatılması ve bu tür faaliyetlerin durdurulması, spor müsabakalarının askıya alınması, cemaatle kılınan namazlara ara verilmesi, berber, kuaför ve güzellik merkezlerinin kapatılması, sokağa çıkma kısıtlamaları, kapalı ve toplu olarak bulunan mekanlarda maske takma zorunluluğu getirilmesi bu önlemlerden başlıcalarıydı. Mayıs 2020’de günlük vaka sayılarında azalma olmasıyla önlemlerin tedrici azaltılması ilk kez gerçekleşti. Sonrasında vaka sayılarında artış gözlemlenince kısmi önlemler alındı.

a)



b)



Şekil I. 11 Mart 2020-14 Mart 2022 tarihleri arasında Türkiye’de a) günlük vaka ve b) ölüm sayıları. (<https://covid19.who.int/region/euro/country/tr> [Erişim tarihi: 21.03.2022] web adresinden alınmıştır.)

Viroloji

Koronavirüsler, zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Yüzeylerindeki dikensi çıkıntıların (spike) verdiği tipik “taç” görünümünün Latince karşılığı “corona” kelimesinden yola çıkılarak bu ad verilmiştir. COVID-19

etkeni olan SARS-CoV-2; Orthocoronavirinae alt ailesinin barındırdığı dört cinsten (Alpha, Beta, Gama, Delta) Betacoronavirus cinsine üyedir. Ortadoğu solunum yolu sendromu (MERS) virüsü, ağır akut solunum yolu sendromu (SARS) virüsü ve pek çok yarasa koronavirüsü ile aynı alt cins içinde sınıflanmaktadır.

Virüs üzerindeki dikensi çıkıntıları oluşturan S (spike) proteini hedef hücre zarına bağlanmaktan, N proteini virüsün paketlenmesinden, E proteini virüsün hücre dışına salınmasından ve M proteini virüsün bütünlüğü ve şeklinden sorumlu proteinlerdir.

SARS-CoV-2 spike proteini ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak hücre içine girer. ACE2 reseptörü akciğer, bağırsak, kalp, böbrek gibi pek çok organda ve damar duvarını döşeyen endotel hücrelerinde bulunur. Hücre içine girişte önemli diğer bir mekanizma da hücresel proteazlar olan “transmembran proteaz serin proteaz 2” (TMPRSS2), cathepsin L ve furindir. Bu hedef hücrede yer alan proteazlar, virüsü immün sistemin tanınmasından koruyan, ancak reseptör bağlanma yeteneğini azaltan S proteininin yan yatmış (lying down) konfigürasyonunu değiştirerek aktive eder. Böylece virüsün hücre içine girişi kolaylaşır. Bu proteazlar pek çok dokuda ACE2 reseptörü ile birlikte bulunur.

SARS-CoV-2 genomu zaman içinde 500.000’den fazla mutasyona uğramıştır. Çoğu tek nükleotid polimorfizmi şeklinde değişikliklerdir ve klinik önemi yoktur. S proteini reseptör bağlanma bölgesindeki dört aminoasitlik değişiklikler virüs virulansında önemli değişikliklere yol açma potansiyeline sahiptir. Bu yolla ortaya çıkan bazı varyantlar bulaş potansiyeli, morbidite ve mortaliteye etkileri, antiviral ilaç ve nötralizan antikor duyarlılıkları ile dikkat çekmektedir.

Virulansı artan varyantlar DSÖ tarafından “ilgi uyandıran varyantlar (variants of interest)”, küresel olarak hızlı yayılıp baskın konuma ulaşan varyantlar “endişe uyandıran varyantlar (variants of concern)” olarak tanımlanmıştır. Varyantları adlandırmada birkaç farklı sistem kullanılmaktadır. DSÖ, ilgi uyandıran varyantları Latin alfabesinden harfler kullanılarak adlandırılmıştır.

Rambaut ve arkadaşları, Nisan 2020’de Genomik Patojen Sürveyans Merkezi’nin internet ağı ile birlikte çalışan bir yazılım geliştirmiştir. “Phylogenetic

Assignment of Named Global Outbreak Lineages (PANGOLIN)” adlı bu ağ üzerine dünyanın her yerinden kaydedilebilen mutasyon içeren virüs genom dizilimleri, araştırmacılara bilinen SARS-CoV-2 dizileri ile karşılaştırma, yeni dizilimin hangi soya yakın olduğu, daha önce bildirilip bildirilmediği, bildirilmişse hangi ülkelerden ne sıklıkla bildirildiği gibi bilgiler sunmaktadır. Bu ağda varyantlar için kullanılan adlandırma “Pangolin ad” olarak kullanılmaktadır. Endişe uyandıran varyantlar ve özellikleri Tablo I’de özetlenmiştir.

Omicron varyantının orijinal diziliimli serisine BA.1 adı verilerek, çok sayıda yeni mutasyon barındıran iki alt serisi BA.2 ve BA.3 olarak adlandırılmıştır. Omicron BA.2 varyantının dünyada görülme sıklığı artıp Mart 2022 ortasından itibaren dünyada dominant seri haline gelmişken, BA.3 varyantı şu an oldukça nadir saptanmaktadır. Çalışmalarda BA.2 varyantının BA.1’e göre replikasyon ve bulaş hızında %30 artış görülmüştür.

Bulaşıcılık

SARS-CoV-2’nin insandan insana bulaştığı bilinmektedir. Damlacık yoluyla bulaş temel bulaş yoludur. Virüs, 2 metreden (6 feet) yakın temasta, hasta bireyin konuşma, öksürme, hapşırma sırasında ortama yayılan solunum yolu sekresyonlarının solunması veya direkt mukozaya temasıyla vücuda alınır. Ayrıca havada asılı kalan ve hava akımı yoluyla uzak mesafelere taşınan virüs içeren solunum yolu partikülleri ile bulaş da gösterilmiştir. Kontamine yüzeylere temas eden el ile mukozal yüzeylere dokunulmasıyla bulaş olası bulaş yollarındandır.

SARS-CoV-2’nin solunum yolu dışında diğer vücut sıvılarında (kan, dışkı, gözyaşı, semen gibi) varlığı ve canlılığı gösterilmiş olmasına karşın, bu sekresyonlara temas yoluyla bulaş için yeterli kanıt yoktur.

Ayrıca bütünlüğü bozulmuş ciltten bulaş da gösterilmemiştir. Gaita örneğinde saptanan SARS-CoV-2’nin replikasyon yeteneği olup viral kültürde üreme gösterilen olgular bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda viremi gösterilmiştir, ancak kan yoluyla (transfüzyon ya da kontamine enjektör ile) bulaş bildirilmemiştir.

Tablo I. Endişe uyandıran varyantlar ve özellikleri

Varyant adı	Pangolin* adı	İlk tespit edildiği tarih	Tespit edildiği ilk yer	Bilinen özellikleri
Alpha	B.1.1.7	Eylül 2020	İngiltere	• %50-75 artmış bulaşıcılık • hastane yatışı ve vaka ölüm hızında artış • antikor ve monoklonal antikor tedavisi ile nötralizasyonda minimal azalma
Beta	B.1.351	Mayıs 2020	Güney Afrika	• artmış bulaşıcılık • antikor ve monoklonal antikor tedavilerinden bamlanivimab-etesevimab ile nötralizasyonda orta düzey azalma • küresel hakim varyant olmadı
Gama	P.1	Kasım 2020	Brezilya	• monoklonal antikor tedavilerinden bamlanivimab-etesevimab tedavilerine dirençli • antikor ile nötralizasyonda belirgin azalma
Delta	B.1.617.2	Ekim 2020	Hindistan	• alfa varyantına göre artmış bulaşıcılık • hastane yatışında artış • monoklonal antikor tedavilerine minimal azalmış direnç • aşı etkinliğinde semptomatik hastalığa karşı koruma açısından orta dereceli azalma, ağır hastalıktan koruma açısından değişiklik yok
Omicron	B.1.1.529	Kasım 2021	Güney Afrika	• delta varyantına göre replikasyon ve bulaş yeteneğinde %70 artış • monoklonal antikor tedavilerinden bamlanivimab-etesevimab ve casirivimab-imdevimab dirençli • aşı ya da hastalık geçirilerek kazanılan antikorla nötralizasyonda azalma • ağır hastalık (hastane ve yoğun bakım yatışı) yapıcı etkide azalma • akciğer tutulumunda azalma

*Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages (PANGOLIN)

Gebelikte anneden fetusa vertikal bulaş için yeterli kanıt yoktur. Yenidoğanlarda postnatal enfeksiyonun daha çok anne ve/veya bakım verenlerden ya da doğum salonu personelinden solunum yoluyla bulaş ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda plasenta patolojilerinde viral tutulum lehine bulgu saptanmamıştır. Bu durum, plasentada virüsün hücre içine giriş reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü bulunmaması ile açıklanabilir. SARS-CoV-2 ile viremi sıklığı yaklaşık %1'dir ve daha çok ağır hastalık varlığı ile delta varyantında saptanmıştır. Vireminin geçici olduğu da göz önünde bulundurulduğunda anneden fetusa hematogen yolla bulaş oldukça nadir olması beklenir. Vajinal sürüntü ve amniyon sıvısı örneklerinde SARS-CoV-2 gösterilen olgular bildirilmiştir. Asendan yolla ya da doğum sırasında vajinal sekresyonlara maruz kalma nedeniyle yenidoğanda enfeksiyon gelişebileceği düşünülmektedir. Annenin fekal viral atılımı ile perinenin kontamine olması mümkündür, ancak sezaryen doğumun yenidoğanda COVID-19'dan koruyucu etkisi gösterilememiştir. Tüm bu nedenlerden ötürü konjenital SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı koymak oldukça güçtür. Anne sütünde SARS-CoV-2 RNA saptandığını bildiren birkaç olgu mevcuttur, ancak literatürdeki çalışmalar anne sütü ile bulaş olasılığını desteklememektedir.

SARS-CoV-2'ye maruz kalma sonrası inkübasyon süresi ortalama 5 gündür, 2-14 gün arasında değişkenlik gösterebilir.

Yapılan çalışmalarda bulaştırıcılığın en çok hastalık belirtilerinin başlangıcından 2 gün önce ve 1 gün sonra olduğu, semptom başlangıcından 6 gün önceye kadar bulaştırıcılık mümkünken, 7. günden sonra bulaş gözlenmediği raporlanmıştır. Omicron varyantı için, diğer varyantlara göre bu zamanın biraz geciktiği gözlenmiştir. Omicron varyantı ile enfekte kişilerde hastalık belirtilerinin başlangıcından sonra 3-6. günler bulaştırıcılığın en yüksek olduğu dönem olarak saptanmıştır. Semptomatik olguların, asemptomatik olgulara göre 3.5-4 kat daha fazla bulaştırıcı olduğu gösterilmiştir. İmmün yetmezlik durumu olan ya da ağır COVID-19 geçiren hastalarda bulaştırıcılık daha uzun sürebilir. Solunum yolu örneklerinde viral RNA haftalarca saptanabilir, yüksek RNA kopya sayısı ($>10^6$ kopya/mL) viral kültürde de üreyen, aktif replike olan bulaşıcı virüs varlığı ile koreledir. Hastalık başlangıcından 10 gün sonra alınan örneklerde, immün yetmezliği olan ya da hastalık belirtileri devam eden nadir olgularda enfekte etme potansiyeli olan virüs tespit edilmiştir.

SARS-CoV-2 ile enfekte kişi ile temas süresi ve tipi de bulaş için önemli faktörlerdir. Kapalı ortamda uzun süreli temasla bulaş riski en yüksektir. Pandeminin başında yayınlanan çalışmaları içeren bir sistematik derlemede ev içi temasta atak hızı %18.9 olarak belirlenmiştir. Omicron varyantı ile enfekte 183 kişinin 431 ev içi temaslılarında yapılan bir çalışmada, atak hızı tam aşılı ve/veya rapel dozu yapılmış temaslılarda yaklaşık %43 iken, aşısız temaslılarda %63.9 saptanmıştır. Aynı çalışmada ev içi izolasyon önlemi alınması ile maske kullanımının atak hızını yaklaşık %60 azalttığı gösterilmiştir. Sağlık hizmeti sunumu sırasındaki bulaşlarda kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve temas süresi önemlidir. Bir sistematik derlemede sağlık alışanlarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini, kişisel koruyucu ekipmanın eksik kullanımının 2.5 kat arttırdığı, hiç kullanılmamasının 4 kat arttırdığı saptanmıştır. Yine günde 12'den fazla temas ile 15 saatten fazla çalışma sürelerinin de risk artışına neden olduğu belirtilmiştir. Çocukların okul ve gündüz bakımevlerindeki maruziyetleri sonrası atak hızı ile ilgili %0.04-%13 gibi değişken bildirimler vardır.

Türkiye'den 1156 ocuk COVID-19 tanılı olgunun dahil edildiği bir çalışmada yaklaşık %75'inin hasta erişkinlerle ev içi temas öyküsü olduğu görölmüştür. Pandeminin erken dönemlerinde sosyal yaşamdaki kısıtlamalar nedeniyle çocukların ev içi maruziyet oranının yüksek saptanmış olması olasıdır. Tüm dünyada kısıtlamaların kaldırılması ve sosyal yaşamın normale dönmesi ile ev içi temas halen önde gelen bulaş alanı olmasına rağmen, çocukların okullarda, gündüz bakım evlerinde, oyun alanları gibi sosyal alanlarda maruziyeti artırmıştır. Bir çalışmada okuldaki maruziyette maske kullanımının sürekli ve doğru olmayışının bulaş riskini artıran en önemli faktör olduğu görölmüştür. Sınıftaki öğrenci sayısının az olması, bireyler arası mesafeye dikkat edilmesi ve uygun maske kullanımı ile eğitim faaliyetleri sırasındaki bulaş en aza indirilebilir. 10-18 yaş grubundaki çocuklar arasında, daha küçük çocuklara göre bulaşıcılığın daha yüksek olduğu görölmüştür. Seroprevelans çalışmalarında, seroloji pozitifliğinin yaşla arttığı gösterilmiştir.

SARS-CoV-2 ile yeniden enfeksiyon (re-enfeksiyon) hastalığı geirmış bireylerde sık değildir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) yeniden enfeksiyonu, 90 gün ve daha uzun arayla iki pozitif SARS-CoV-2 testi (nükleik asid amplifikasyon ya da antijen testi) varlığı olarak tanımlamıştır. ABD'de SARS-CoV-2 aşılamaları başla-

madan önceki dönemde 1572 sağlık çalışanı ile yapılan çalışmada yeniden enfeksiyon sıklığı %2.5, ilk ve ikinci enfeksiyon arasındaki ortalama süre 216 gün saptanmıştır. Yeniden enfeksiyon için en önemli risk faktörü ilk enfeksiyon sonrası serolojik durum olarak bulunmuştur. Yeniden enfeksiyon sıklığı seronegatif katılımcılarda %8.4 iken, seropozitif olgularda %1.9 olduğu görülmüştür. Başka bir vaka kontrol çalışmasında da aşılınmamış bireylerde, tam aşıli bireylere göre yeniden enfeksiyon riskinde 2.3 kat artış saptanmıştır.

Süperbulaştırıcılık, tek bir indeks olgudan kitlesel bulaş gerçekleşmesidir. Genellikle kapalı ortamda, uzun süreli kalabalık toplantılar sonucu görülmektedir.

Enfekte bireyin temas ettiği obje ya da yüzeyler yoluyla indirekt bulaş gösterilmemiştir. Enfekte yüzeylere elle temas sonrası, ellerin mukozalar ile temasıyla virüs inokulasyonu olası bulaş yollarından biridir. Özellikle evde ve sağlık hizmetleri sırasında dikkat edilmelidir.

Diğer koronavirüslerin yüzeyler üzerinde 6-9 saat canlı kaldığı bilinmektedir, ancak SARS-CoV-2 için henüz bilinmemektedir. SARS-CoV-2'nin en az %62 konsantrasyonda etanol içeren dezenfektanlarla bir dakikada, güneş ışığı ile 20 dakikada, ultraviyole B (UVB) ışık ile daha kısa sürede inaktive olduğu gösterilmiştir.

SARS-CoV-2 ile hayvanların da enfekte olduğu bilinmektedir. Kedi, köpek, vizon ve ferretlerin semptomatik veya asemptomik enfeksiyonları gösterilmiştir. İnsanlardan hayvanlara, hayvanlardan insanlara bulaş yeni patojen virüslerin ve varyantların ortaya çıkmasına neden olabileceği öngörülerek yakın takip edilmiştir. Danimarka'daki vizon çiftliklerinde vizonlardan insanlara bulaş bildirilmiş, bölgesel hareket ve seyahat kısıtlamaları getirilmesine neden olmuştur.

Çocuklarda COVID-19 Klinik Bulguları

Çocuklarda sık görülen COVID-19 belirtileri şunlardır:

- Ateş
- Öksürük
- Nefes darlığı

- Miyalji
- Burun akıntısı
- Boğaz ağrısı
- Baş ağrısı
- Bulantı, kusma
- Karın ağrısı
- İshal
- Tat ve koku kaybı

Çocuklarda en sık belirtiler ateş (%50) ve öksürük(%46) olarak bildirilmiştir, bir yaştan küçük bebeklerde ateş tek bulgu olabilirken, kusma ve beslenmede azalma sık görülen belirtilerdendir. Nefes darlığı ve solunum sıkıntısı, ergenlerde küçük çocuklara göre daha sık görülmektedir.

COVID-19 pnömonisi hastalık şiddeti sınıflaması *Tablo II*'de özetlenmiştir.

Tablo II. COVID-19 pnömoni hastalık şiddeti sınıflama

	Hafif	Orta	Ağır	Kritik
Belirti ve bulgular	Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri, dispne yok	Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri, dispne yok, oskültasyonda ral-ronkus olabilir	Dispne, takipne, oskültasyonda raller	Dispne, bilinç değişikliği, hipotansiyon, şok, organ yetmezliği
Oksijen saturasyonu	>%93	>%93	≤ %93	<%90
Oksijen desteği	İhtiyaç yok	İhtiyaç yok	Nazal kanül, maske ile oksijen desteği	Yüksek akışlı oksijen, non-invaziv ya da invaziv mekanik ventilasyon, ECMO
Görüntüleme bulguları	Tutulum yok	Sınırlı alanda hafif tutulum	Yaygın buzlu cam alanları	Bilateral parankimin >%50'sini tutan buzlu cam alanları, fibrozis

Bir sistematik derlemede çocuklarda hastalık şiddetine göre dağılım; asemptomatik %20, hafif %33, orta %51, ağır %7, kritik %5 olarak verilmiştir. Bir başka derlemede, çocukların ağır hastalık bildirimlerinin %2-5'ini oluşturduğu belirtilmiştir.

Ağır hastalık için risk faktörleri;

- Obezite
- İmmün yetmezlik
- İmmünsupresif ilaç kullanımı
- Hematopoietik kök hücre ve solid organ alıcıları
- Hematolojik maligniteler ve solid tümörler
- Diyabetes mellitus
- Hipertansiyon
- Kronik akciğer hastalıkları (astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı,..)
- Konjenital kalp hastalığı veya kardiyovasküler hastalık
- Kronik böbrek hastalığı
- Karaciğer yetmezliği
- Nörolojik gelişimsel hastalıklar (serebral palsy)
- Ağır konjenital anomali ile seyreden genetik hastalıklar
- Down sendromu
- Orak hücreli anemi

COVID-19 sırasında solunum sistemi dışında diğer sistemlerde önemli tutulumlar gözlenebilir. SARS-CoV-2'nin kardiyak tutulumu aritmi, miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği, şok, pulmoner emboli, miyokardiyal infarkt kadar ciddi olabilir. Miyokardit SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, enfekte olmayan bireylere göre 15 kat fazla görülebilir. Miyokardit için erkeklerde ve tüm yaşlar içinde 16 yaştan küçük çocuklar ile 75 yaştan büyük erişkinlerde riskin en yüksek olduğu saptanmıştır.

COVID-19 çocuklarda yalnız gastrointestinal belirtiler ile görülebilir. İshal her yaş grubunda en sık (yaklaşık %15) gastrointestinal belirti olarak görülmektedir. Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında pankreatit, hepatit, akut kolestaz olguları bildirilmiştir.

Nörolojik belirtiler içinde en sık baş ağrısı görülür. Ensefalopati, nöbet, delirium, görme bozuklukları, serebral ödem, inme, demiyelizan hastalık, Guillain-Barre sendromu gibi ağır tutulumlar bildirilmiştir.

COVID-19 seyri sırasında geçici üre ve kreatinin artışları görülebilir. akut böbrek hasarı gibi ağır renal tutulum genellikle yoğun bakım ihtiyacı olan kritik hastalarda bildirilmiştir.

COVID-19 sırasında makülopapüler, ürtikeryal döküntüler, livedo retikularis, ekstremitte uçlarında soyulma, “chillblain” olarak adlandırılan parmak uçlarında kırmızı-mor nodüller gibi bazı cilt bulguları bildirilmiştir, ancak bunların SARS-CoV-2 tutulumundan kaynaklandığına dair kanıtlar henüz yeterli değildir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklarda en önemli komplikasyonu multi-sistem inflamatuvar sendromdur (MIS-C). MIS-C çocuklarda SARS-CoV-2 ilişkili en sık yoğun bakım yatış nedenidir. Kardiyovasküler sistem, en sık tutulan sistem olup, mortalitenin en önemli nedenidir.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre çocuk COVID-19 hastalarında hastaneye yatış yaklaşık yüz binde 1.5 iken, Omicron varyantının hakim varyant olmasıyla bu oran 7.1 olarak verilmiştir. Özellikle aşıl原因amayan 5 yaş-tan küçük çocuklarda diğer çocuklara göre, aşıl原因mamış ergenlerde aşıl原因mış olanlara göre hastane yatış oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ağır hastalık için en önemli risk faktörünün altta yatan hastalık varlığıdır. Omicron varyantının hakim olmasıyla hastane yatış oranı artmasına rağmen, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacında artış saptanmamıştır.

Çocuk yaş grubunu içeren epidemiyolojik çalışmalarda ölüm sıklığı %2’den azdır. Türkiye’den çocuk COVID-19 olgularının dahil edildiği en geniş çalışmada ise ölüm sıklığı %0.1 olarak verilmiştir.

Çocuklarda COVID-19 Tanısı, Laboratuvar ve Görüntüleme

COVID-19 belirti ve bulgularından hiçbirisi COVID-19 için özgün değildir, bu nedenle kesin tanı için laboratuvar doğrulaması şarttır. SARS-CoV-2

PCR analizi akut enfeksiyon tanısında altın standart test olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde çocuklara SARS-CoV-2 PCR testinin aşağıdaki durumlarda yapılması önerilir:

- COVID-19 tanısı alan kişilerle temas öyküsü,
- aynı evde yaşayan bireylerden herhangi birinde son 14 gün içinde solunum yolu enfeksiyonu tanısı ya da belirtilerinin olması,
- ateş, yeni başlangıçlı öksürük, takipne, hipoksi, akciğer dinleme bulgularından en az birisinin varlığı,
- 9 aydan küçük COVID-19 tanısı alan anne bebekleri,
- Gebelikte COVID-19 tanısı alan anne bebekleri,
- Multisistemik inflamatuvar sendrom bulguları olması,
- Planlı ameliyat ve girişimsel işlemler öncesinde

COVID-19 tanısı alan çocuklarda hekimin uygun gördüğü laboratuvar tetkikleri planlanmalıdır. Tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolitler, ALT, AST, total ve direkt bilirubin, LDH, CK, CRP, ferritin, troponin, D-dimer tanıda ve izlemde kullanılabilecek parametrelerdir. Lökopeni ve lenfopeni erişkinlerde olduğu gibi özellikle ergenlerin yaklaşık yarısında mevcuttur. Artmış inflamatuvar göstergeler (CRP, prokalsitonin, ferritin, D-dimer, IL-6) ağır hastalık ile ilişkili bulunmuştur. EKG kardiyak tutulum şüphesinde mutlaka istenmelidir. Akciğer grafisi alt solunum yolu enfeksiyonu düşündüren bulgular varsa çekilmelidir. Solunum sistemi bulguları akciğer grafisi ile açıklanamayan veya klinik kötüleşme gözlenen hastalarda toraks BT çekilmesi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Baker JM, Nakayama JY, O'Hegarty M, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Transmission Within Households - Four U.S. Jurisdictions, November 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Mar 4;71(9):341-346. doi: 10.15585/mmwr.mm7109e1.
2. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(35):1228-1232. Published 2021 Sep 3. doi:10.15585/mmwr.mm7035e5
3. Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, et al. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination — Kentucky, May–June 2021. *Weekly / August 13, 2021 / 70(32);1081-1083. posted online as an MMWR Early Release on August 6, 2021.*
4. Chutiyami M, Bello UM, Salihu D, et al. COVID-19 pandemic-related mortality, infection, symptoms, complications, comorbidities, and other aspects of physical health among healthcare workers globally: An umbrella review. *Int J Nurs Stud.* 2022;129:104211. doi:10.1016/j.ijnurstu.2022.104211
5. Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1057-1069. doi: 10.1002/jmv.26398.
6. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-SARS-CoV-2-in-mink-12-nov-2020.pdf> [Erişim tarihi: 22.03.2022].
7. Dicken SJ, Murray MJ, Thorne LG, et al. Characterisation of B.1.1.7 and Pangolin coronavirus spike provides insights on the evolutionary trajectory of SARS-CoV-2. Preprint. *bioRxiv.* 2021;2021.03.22.436468. doi:10.1101/2021.03.22.436468.
8. Hobbs CV, Martin LM, Kim SS, et al., CDC COVID-19 Response Team. Factors Associated with Positive SARS-CoV-2 Test Results in Outpatient Health Facilities and Emergency Departments Among Children and Adolescents Aged <18 Years - Mississippi, September-November 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Dec 18;69(50):1925-1929. doi: 10.15585/mmwr.mm6950e3.
9. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality> [Erişim tarihi: 18.03.2022].
10. <https://covid19.saglik.gov.tr/> [Erişim tarihi: 24.03.2022]
11. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojiv-etanipdf.pdf> [Erişim tarihi: 21.03.2022].
12. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40282/0/covid19-saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf> [Erişim tarihi: 21.03.2022].
13. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42283/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedav-i06012022v1pdf.pdf> [Erişim tarihi: 21.03.2022].

14. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66393/covid-19-salgin-yonetimi-ve-calisma-rehberi.html> [Erişim tarihi: 10.03.2022].
15. <https://covid19.who.int/> [Erişim tarihi: 21.03.2022].
16. <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr> [Erişim tarihi: 21.03.2022].
17. <https://www.aa.com.tr/en/health/cemil-tascioglu-turkish-doctor-claimed-by-covid-19/1789552> [Erişim tarihi: 24.03.2022]
18. <https://www.aa.com.tr/tr/kategori-sayfasi-manset/adan-zye-kovid-19-rehberi/1777116> [Erişim tarihi: 24.03.2022]
19. <https://www.bbc.com/turkce/live/haberler-dunya-52179779> [Erişim tarihi: 24.03.2022]
20. <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-saglik-bakani-fahrettin-koca-enfekte-olan-7428-saglik-calisanimiz-var-11-681-88528.html> [Erişim tarihi: 24.03.2022]
21. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat Rev Microbiol*. 2022 Feb 23]. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
22. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr*. 2021;9:631547. doi:10.3389/fped.2021.631547.
23. Lara J Akinbami, Brad J Biggerstaff, Philip A Chan, Emily McGibbon, Preeti Pathela, Lyle R Petersen, Reinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Previously Infected Healthcare Personnel and First Responders, *Clinical Infectious Diseases*, 2021;ciab952. doi: 10.1093/cid/ciab952
24. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol* 2021; 78:536. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
25. Lawandi A, Warner S, Sun J, et al. Suspected SARS-CoV-2 Reinfections: Incidence, Predictors, and Healthcare Use among Patients at 238 U.S. Healthcare Facilities, June 1, 2020- February 28, 2021. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 5:ciab671. doi: 10.1093/cid/ciab671.
26. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
27. Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large “first generation” human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):448-454.
28. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, Chaillon A. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Feb 27.
29. Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, et al. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:271. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e4.

30. McIntosh K. SARS-CoV-2 Variants of Concern. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F131216&topicKey=ID%2F126981&search=covid%2019%20epidemiolojisi&source=outline_link&selectedTitle=1~150 [Erişim tarihi: 18.03.2022].
31. Mortality risk of COVID-19. <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>. [Erişim tarihi: 18.03.2022].
32. Pousa PA, Mendonça TSC, Oliveira EA, Simões-E-Silva AC. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(2):116-139. doi:10.1016/j.jped.2020.08.007
33. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jun;56(6):1342-1356. doi: 10.1002/ppul.25344.
34. Society of Pediatrics Chinese Medical Association; Editorial Board Chinese Journal of Pediatrics. Recommendations for the diagnosis, prevention, and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. (2020) 58:E004. 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0004. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0004.
35. Tanır G, İlbay S. SARS-CoV-2: Farkedilişinden günümüze tarihsel bakış. Kara A, editör. Çocuk Enfeksiyon ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020, 6-16.
36. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents [published online ahead of print, 2020 Dec 17]. *Arch Dis Child*. 2020;archdischild-2020-320972. doi:10.1136/archdischild-2020-320972
37. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 22 March 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-march-2022> [Erişim tarihi: 22.03.2022].

ÇOCUKLARDA MULTİSİSTEM ENFLAMATUAR SENDROM (MIS-C)

Dr. Sibel LAÇİNEL GÜRLEVİK*, Dr. Ali Bülent CENGİZ**

Aralık 2019’da ilk kez Çin’de tanımlanan, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2’nin (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) dünya genelinde hızla yayılmış, Mart 2020’de COVID-19 pandemisi ilan edilmiştir. Pandeminin erken döneminde hastalık yetişkinlerde çocuklardakinden çok daha fazla görülmüş, özellikle kronik hastalığı olan yaşlılar ve yetişkinlerde ağır seyretmiş ve hatta ölüm ile sonuçlanmıştır. Sağlıklı çocuklarda en sık asemptomatik enfeksiyon veya hafif COVID-19 görülmüş ve bu çocuklar genel olarak sorunsuz bir şekilde iyileşmişlerdir. Bu dönemde sağlıklı çocuklar COVID-19 nedeniyle hastane yatışlarının yaklaşık %1’ini oluşturmuş, ağır COVID-19 kliniği (ağır solunum yolu hastalığı) gelişen çocukların sıklıkla alta yatan kronik hastalıklarının olduğu bildirilmiş, çocuklarda mortalite erişkinlere göre çok düşük oranlarda görülmüştür. Pandeminin bu erken dönemlerinde bazı çocukların erişkinlerdekine benzer şekilde bir hiperenflamasyon yanıtı geliştirebilecekleri belirlenmiştir. Önemli olarak Nisan 2020’den itibaren Birleşik Krallık ve İtalya’dan Kawasaki hastalığı (KH) veya toksik şok sendromuna benzer semptom ve bulguları (özellikle ateş, laboratuvar tetkiklerinde enflamasyon bulguları, gastrointestinal semptom ve kardiyak komplikasyonlar) olan çocuklar rapor edilmiş, bunların sıklıkla daha önce SARS-CoV-2 ile temas etmiş olduklarının da kanıtı bulunmuştur. Bu akut COVID-19’dan farklı klinik hastalık tablosu gösteren çocuklar izleyen kısa sürede tüm Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde vaka serileri olarak yayımlanmıştır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Sıklıkla çoklu organ yetmezliği ve şok ile sonuçlanan bu farklı enflamatuvar hastalık tablosu ilk olarak 1 Mayıs 2020’de, Birleşik Krallık Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji (United Kingdom, Royal College of Paediatrics and Child Health [RCPCH]) tarafından SARS-CoV-2 ile geçici olarak ilişkili pediatrik enflamatuvar multisistem sendromu (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 [PIMS-TS]) olarak tanımlanmıştır. Mayıs 2020’de ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu yeni klinik tablo, çocuk ve ergenlerde COVID-19 ile ilişkili multisistem enflamatuvar sendrom (sırasıyla ‘multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19’ ve ‘multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19’) olarak daha sonra çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom (multisystem inflammatory syndrome in children [MIS-C]) olarak adlandırılmıştır. Zaman içerisinde farklı ülkelerden bildirilen vakalar değerlendirildiğinde COVID-19 hastalığı geçirilmesinden ya da COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif biriyle temastan yaklaşık üç-dört hafta sonrasında MIS-C vakalarının görülmeye başladığı dikkat çekmiştir. Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji, CDC ve DSÖ MIS-C için vaka tanımları yayımlamışlardır. Bu tanımlar Tablo I’de verilmiştir. Çoğu çalışmada ve de klinikte CDC ve DSÖ MIS-C tanımları birlikte kullanılmaktadır. CDC ve DSÖ tanımlarında COVID-19 PCR dışında diğer COVID-19 testleri ve COVID-19 ile temas öyküsü de tanı kriteri olarak belirtilmektedir.

MIS-C, COVID-19’un nispeten nadir bir komplikasyonu gibi görünmektedir. COVID-19 tanılı erişkin vaka sayısının ve COVID-19’a bağlı hastane yatışlarının zirve yaptığı dönemden yaklaşık 4-6 hafta sonra MIS-C tanılı çocuk sayısında da artış görülür. COVID-19 hastalığının yaygın olduğu topluluklarda dahi MIS-C prevalansı bilinmemektedir ancak 2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.

MIS-C Patofizyolojisi

MIS-C’nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sendromun SARS-CoV-2’ye anormal bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. SARS-CoV-2 spike proteininin (S protein) bir süperantijen işlevi görerek bağışıklık sistemini doğrudan aktive edebileceği öne sürülmüştür. SARS-CoV-2

ve kontrolsüz bir sitokin fırtınası ile ilişkili endotel disfonksiyonu MIS-C’de son organ hasarının mekanizmaları olarak öne sürülmüştür. Bu anormal bağışıklık tepkisi çoklu organ hasarına ve yetmezliğine neden olabilmektedir.

Akut COVID-19, hızlı klinik bozulmaya ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Bu durum sistemik sitokin fırtınası ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile karakterize oldukça ağır seyir gösterebilen bir hastalık tablosudur. Hem ağır klinik tabloya sahip COVID-19 hem de MIS-C, hiperenflamasyon ve artmış sitokin salınımı ile karakterize iken önemli patofizyolojik farklılıklarının olduğu bildirilmiştir. MIS-C tanılı hastalardaki sitokin yanıtının ağır COVID-19 tanılı hastalara göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Ağır COVID-19 tanılı hastalar ile Kawasaki hastalığı olan hastaların MIS-C tanılı hastalarla karşılaştırıldığı çalışmalarda MIS-C’ye neden olan immün yanıtın anormal interferon (IFN) salınımı ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Sitokin yanıtları karşılaştırıldığında MIS-C’de daha belirgin olmak üzere ağır COVID-19 vakalarında da IFN gamma salınımının artmış olduğu görülmüştür. Kawasaki hastalığında interlökin-1 (IL-1) yolağında artmış yanıt olduğu bildirilmiştir. MIS-C’de ise Kawasaki hastalığı olanlara göre anlamlı olarak IL-10 düzeyinde artış saptanmıştır.

Bu karşılaştırmaların yanında hiperenflamasyon yanıt sendromu olarak geliştiği düşünülen ve yeni bir kavram olan MIS-C’nin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir. İçerdikleri hasta sayıları kısıtlı olsa da birçok çalışmada artmış sitokin yanıtının MIS-C’ye neden olabileceği gösterilmektedir. Çoğu çalışma, SARS-CoV-2 enfeksiyonu (COVID-19) ile MIS-C’nin ortaya çıkması arasında 2-6 haftalık bir süre olduğunu göstermektedir. Yayınlanan vakaların çoğunda SARS-CoV-2 IgG antikor pozitifdir ve SARS-CoV-2 PCR pozitif MIS-C tanılı hasta sayısı oldukça azdır. Aynı zamanda SARS-CoV-2 PCR pozitif olanlarda virüs yükünün çok düşük saptanması MIS-C’nin postenfeksiyöz bir tablo olabileceği görüşünü desteklemektedir. Yine immünmodülatuar tedavilere iyi yanıt alınması da hastalık oluşumunda direkt viral etkiden ziyade artmış immün yanıtın rol aldığına dair bir kanıtı sayılmaktadır.

MIS-C hastalarındaki lenfopeninin, CD4+ ve CD8+ T lenfosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin sayılarındaki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir. MIS-C’de yardımcı T hücreler (Th1) ve Th17 lenfositler proenflamatuvar sito-

kinlerin salınımına neden olur. Bu da oluşacak sitokin yanıtının daha da abartılı olmasını destekleyecek makrofaj, nötrofil ve monosit artışıyla sonuçlanır. Buna bağlı olarak progresif doku yıkımı olabileceği düşünülmektedir.

MIS-C ilk tanımlandığında Kawasaki hastalığı ile benzer özellikler taşıması nedeni ile hastalar tedavi edilirken Kawasaki hastalığında uygulanan tedavi protokolü tercih edilmiştir. Bu iki hastalık tablosu arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar yayımlanmıştır. Consiglio ve arkadaşlarının Kawasaki hastalığı tanımlı hastalar ile MIS-C tanımlı hastaların immünolojik yanıtlarını karşılaştırdığı çalışmada naiv CD4+ T hücre ve foliküller T hücre (T_{fh}) düzeylerinin MIS-C hastalarında Kawasaki hastalarına oranla daha düşük olduğu, efektör ve hafıza alt popülasyonların sayısında ise MIS-C grubunda artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tümör nekrozis faktör- β (TNF- β), ITGA11 ve CCL25 gibi sitokin düzeylerinin tedavi ile düştüğü ancak HEXIM1, PSP1 ve CXCL10 düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir. Bu da MIS-C’de Kawasaki hastalığından farklı bir sitokin yanıtı olduğunu ve diffüz endotel hasarına neden olabilecek bir tablo olasılığını göstermektedir. Bu farklılıkların yanında, yayınlanan çalışmalarda MIS-C hastalarının IFN-gamma, IL-10, IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere enflamatuar sitokinlerde artış gösterdiği gözlenmiştir. İnterlökin-6, IL-2R, IL-10, CXCL-9 ve IL-18 sitokinleri ve kemokinlerdeki yükselmeler, MIS-C patogenezinde T-hücre aktivasyonu ile IFN-gamma aktivasyonu arasında etkileşim olabileceğini desteklemektedir. Diorio ve arkadaşlarının çalışmasında IFN-gamma düzeyinin hem MIS-C hastalarında hem de SARS-CoV-2 pozitif çocuk hastalarda yüksek bulunması SARS-CoV-2 ilişkili hastalık tablolarında IFN-gammanın önemli olabileceğini düşündürmektedir. Sitopeni, yüksek ferritin düzeyi, hiperkoagülopati, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaların olması ve kemik iliği aspirasyon değerlendirmelerinde hemofagositlerin görülmesi MIS-C’nin makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) benzer bir klinik tablo olabileceğini de akla getirmektedir. Bu nedenle de bu iki hastalık tablosunun biyolojik yanıtlar açısından karşılaştırmaları yapılmış ve MIS-C’de de yükselen IL-2R değerinin MAS’da daha belirgin olduğu saptanırken, IFN-gamma yolağında önemli rol alan IL-18 ve CXCL9’un MIS-C’de anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

MIS-C hastalarının akım sitometri ile immünofenotiplendirmesini içeren çalışmalar, lenfopeninin T ve B hücrelerini etkilediğini, CD4+, CD8+, $\gamma\delta$ T hücrele-

rinin ve B hücrelerinin azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca $\gamma\delta$ ve CD4+CCR7+ T hücreleri üzerindeki insan lökosit antijen-DR (HLA-DR) ve nötrofiller ile monositler üzerindeki CD64 (Fc γ RI)'ün yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Ek olarak antijen sunan hücre yanıtlarında azalma olduğu bildirilmiştir.

Kawasaki hastalığı ile ilişkilendirilen otoantikörlerin olması nedeni ile MIS-C hastalarında da çeşitli otoantikörler değerlendirilmiştir. Consiglio ve arkadaşları artmış anti-endoglin ve anti-MAP2K2 (mitojenle aktive olan protein kinaz) değerlerinin MIS-C'de yüksek olduğunu göstermişlerdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından otoimmün yanıtların tetiklenmesi, MIS-C'de doku hasarını ve iltihabı açıklamak için diğer bir hipotez olmasına rağmen, otoantikörlerin patogenezdaki rolü henüz belirlenememiştir.

MIS-C'de kardiyak bulgular yaygındır. Kardiyak tutulum; postenfeksiyöz olduğu varsayılan myokarditi veya myokard hasarını ve koroner arter anormalliklerinin gelişimini içerir. Myokardiyal hasarın akut ve disregüle (düzensiz) bir bağışıklık yanıtına bağlı olarak gelişen sitokin fırtınası, endotel hasarı, mikrovasküler disfonksiyon ve iskemik hasar ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Otopsi bulguları kalp dokusunda SARS-CoV-2'un varlığının yanı sıra, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile birlikte perikardit, myokardit ve endokarditin kanıtlarını göstermiştir.

MIS-C'li vakalarda pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem disfonksiyonu (hiperkoagülasyon) bildirilmiştir. Uzamış protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), yüksek D-dimer seviyeleri ve düşük antitrombin III düzeyleri görülebilir. Bu anormallikler yaygın intravasküler tromboza, venöz ve arteriyel trombüslere ve pulmoner emboli gelişimine neden olabilir.

Literatürde, MIS-C'deki sistemik enflamasyonla ilişkili hümmoral ve hücrel mekanizmaları aydınlatmayı amaçlayan yayınlar giderek artmaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bu ciddi, gecikmiş komplikasyonunda duyarlılık faktörleri, tetikleyiciler ve hastalık mekanizmaları hakkında pek çok şey bilinmemektedir. Tek bir patofizyolojik mekanizma mı yoksa farklı etkenler ve sonuçlarla birden fazla MIS-C alt tipi mi olduğu henüz belirlenememiştir. COVID-19 pandemisi yeni dalgalarla devam ederken bu hastalığın patogenezi anlaşılarak tedavisine ve önlenmesine rehberlik etmek için daha fazla araştırma yapılması büyük önem taşımaktadır.

Temel Demografik, Klinik ve Tanısal Özellikler

MIS-C tanılı çocukların klinik prezentasyonları ile ilgili çok sayıda yayın olmakla birlikte epidemiyolojik özelliklerine ilişkin kısıtlı veri olsa da gün geçtikçe yayınlanan çalışma sayısı artmaktadır. Şimdiye kadar MIS-C tanısı alan hastaların yaş dağılımı 3 ay-20 yaş arasındadır. Çalışmaların çoğunda medyan yaş sekiz olarak verilmiştir. Ocak 2020 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında yayınlanan 328 makaleyi değerlendiren bir derlemede literatürde 655 MIS-C tanılı hasta bildirildiği ve kız erkek oranının 1:1,2 olduğu belirtilmiştir. MIS-C vakalarının %70'inden fazlasını önceden sağlıklı çocuklar oluşturmaktadır. Önceden sağlık sorunu veya kronik hastalığı olan MIS-C vakalarında ise en sık altta yatan durumların obezite ve astım olduğu bildirilmiştir.

Başvuru Yakınmaları

Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile kıyaslandığında MIS-C'li hastalarda yakınmaların başlama zamanı değişkendir. Geçmişte COVID-19 hastalığı geçirdiği bilinen veya COVID-19 hastalığından şüphelenilen çocuklarda, akut enfeksiyon ile MIS-C semptomlarının başlangıcı arasında geçen süre iki-altı haftadır.

MIS-C tanılı çocuklarda yakınmalar değişkenlik gösterse de en sık yakınmaların ateş, karın ağrısı, ishal ve kusma olduğu bildirilmiştir. MIS-C ile ilgili bir derlemede 655 MIS-C tanılı hastada ateş (%100), karın ağrısı/ishal (%73,7) ve kusmanın (%68,3) en sık başvuru yakınmaları olduğu saptanmıştır. Yine aynı derlemede hastaların yarısında döküntü ve gözlerde kızarıklığın da eşlik edebileceği belirtilmiştir. Hastaların yarıdan fazlasında başvuru anında şok eşlik edebilmektedir. Türkiye'den Özsürekcı ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada 30 MIS-C tanılı hastanın hepsinde ateş yakınması vardı ve yarıdan fazlasında ateş beş günden uzun sürmekteydi. Karın ağrısı (%83,3), döküntü (%70) ve kusma (%70) en sık başvuru yakınmaları iken bilateral konjonktival injeksiyon ve taşikardi en sık (%96,7) muayene bulguları idi.

Ateş

Ateş, hastane başvurusundan önce ortalama üç ile altı gün kadar sürer ve hastaneye yatıştan sonra da devam eder. Genellikle 38°C üzerindedir ve ateş düşürücüye yanıtıdır. Ateş MIS-C tanısı için gerekli bir kriter olduğundan, MIS-C tanısı alan hastaların hepsinde bildirilen ortak belirti ve bulgudur.

Gastrointestinal sistem yakınmaları

Literatürde ateş yakınmasından sonra ikinci sıklıkta gastrointestinal sistem yakınmaları bildirilmiştir. Gastrointestinal yakınmalar yayınların hepsinde yer almaktadır. Hastalar viral gastroenterit ya da enflamatuvar bağırsak hastalığına benzer yakınmalarla başvurmaktadır. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı yakınmaları görülmektedir. Yakınmalar akut batın tablosunu düşündürecek ciddilikte olabilmekte hatta akut apandisit ile de karışabilmektedir.

Döküntü ve ekstremitelerdeki değişiklikler

Hastaların yarısından fazlasında gövde ve ekstremitelerde yaygın makülopapüler döküntü görülmektedir. Kırmızı çatlak dudaklar ve çilek dili eşlik edebilir. Kawasaki hastalığında da döküntü olması nedeni ile MIS-C'nin ilk tanımlandığı zamanlarda her iki tablo arasında büyük benzerlikler bulunmuştur. MIS-C'de birçok enfeksiyon hastalığı ve sistemik hastalığı düşündürecek özellikte döküntü bulguları mevcuttur. Young ve arkadaşlarının 35 MIS-C tanılı hastanın mukokutanöz bulgularını ve yakınmalarını değerlendirdiği çalışmasında gövdede kızıl benzeri döküntüler, ürtikeryal döküntüler ve retiküler döküntüler olduğu, yüzde malar kızarıklık, göz etrafında kızarıklık, avuç içi ve ayak tabanında kızarıklıklar olduğu bildirilmiştir. El ve ayak sırtında ödem, göz kapaklarında şişlik de olmaktadır. Göz kapaklarında kızarıklık ve konjonktival kızarıklık da önemli yakınmalardandır. MIS-C ve ağır COVID-19 tanılı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada 539 MIS-C tanılı hastanın %66,8'inde mukokutanöz yakınmaların eşlik ettiği ve bunun ağır COVID-19 tanılı hastalardan daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.

Nörokognitif yakınmalar

Hastaneye başvuru anında ya da klinik izlem sürecinde MIS-C hastalarında baş ağrısı, bilinç değişikliği ve halüsinasyonların (görsel ya da işitsel) eşlik ettiği bildirilmiştir. Yakınmalar arasında nöbet, ani güç kaybı, konuşmada bozulma ve yaygın miyalji de bulunmaktadır. Nörolojik yakınmalar santral ya da periferik sinir sisteminin etkilenmesi ile ilişkili olarak çeşitlilik gösterebilmektedir.

Fizik Muayene Bulguları

En belirgin ve tanı kriterlerinden biri olan fizik muayene bulgusu 24 saati geçen, 38°C üzerindeki ateştir. MIS-C hemen hemen her organ sistemini etki-

leyebilen enflamatuvar bir sendrom olduğundan muayene bulguları da tutulan sistemlere göre değişiklik göstermektedir. Hastalar başvurdıklarında genellikle letarjik görünümde dirler. Hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde takipneik, taşikardik ve hipotansif oldukları görülebilir. Hastaların %50-60'ında yoğun bakım ve inotrop desteği ihtiyacı gerektirecek kadar hipotansiyon ve şok tablosu olduğu bildirilmiştir.

İnspeksiyonda vücudun her yerinde, birçok enfeksiyöz ve/veya sistemik hastalıkta mevcut olan maküler, makülopapüler ve ürtikeryal döküntüler görülebilir. Her iki gözde Kawasaki hastalığındakine benzer limbusun korunduğu konjonktival injeksiyon görülebilir. Göz çevresinde, göz kapaklarında hipermi, dudaklarda kuruluk, kızarıklık ve çatlaklar olabilir. Dil kırmızı çilek dili görünümündedir. Gözlerin çevresi ve el-ayak sırtları ödemli olabilir. Bu döküntülere servikal lenfadenopati de eşlik edebilir.

Solunum sistemi bulguları var ise genellikle bunlar şok ve kardiyojenik pulmoner ödeme bağlıdır. Plevral ve perikardiyal effüzyon olması halinde akciğer sesleri azalır ve kalp sesleri derinden gelir. Hastalarda solunum desteği ihtiyacı gerektirecek kadar solunum sıkıntısı görülebilir ancak bu ağır COVID-19 pnömonisinden ziyade kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişmektedir. MIS-C tanılı hastaların %10-30'unda solunum sistemi bulguları görülmekte iken kardiyovasküler sistem bulguları hastaların %60-75'inde saptanmaktadır.

Ateşten sonra en sık gastrointestinal sistem bulguları görülmektedir ve bu bulgular akut apandisit bulguları ile karıştırılabilmektedir. Literatürde akut apandisit düşünülerek cerrahi işlem uygulanan MIS-C'li hastalar mevcuttur. Karın muayenesinde karında yaygın hassasiyet veya sağ alt kadranda belirgin hassasiyet, rebound-defans saptanabilmektedir. Enflamasyonun şiddetlendiği dönemlerde ileus tablosu gelişen vakalar bildirilmiştir. Organomegali tek başına hepatomegali ya da splenomegali veya hepatosplenomegali şeklinde olabilmektedir. Hepatomegaliye palpasyonla sağ üst kadranda hassasiyeti de eşlik edilmektedir.

Hastaların %22-25'inde anormal santral sinir sistemi bulguları bulunur. Başvuru anında ya da izlem sürecinde hastalarda bilinç bulanıklığı, letarji, ajitasyon ve delirium tabloları görülmüştür. Görsel ve işitsel halüsinasyonlar da eşlik edilmektedir. Meningeal irritasyon bulguları, artmış kafa içi basıncına bağlı olarak papilödem, inme gelişmesi durumunda motor ve duyu kayıpları olabilir. Bu nedenle ayrıntılı fizik muayene klinik izlemde çok önemlidir.

Tetkikler

MIS-C düşünölen hastalarda enflamasyonu ve etkilenen sistemleri belirlemek amacı ile laboratuvar tetkikleri planlanır. Birçok sağlık merkezinin kendi tanısal yaklaşım algoritmaları bulunmaktadır.

Kan tetkikleri

Bu algoritmalar çerçevesinde değlerlendirildiğinde akut enflamasyonu göstermek amacı ile tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin, ferritin ve interlökin-6 (IL-6) gibi laboratuvar tetkikleri istenmektedir. Bu tetkiklerin hastanın ilk hastane başvurusunda ve izleminde seri şekilde, hastanın kliniğine göre düzenli aralıklarla yapılması önerilmektedir.

Tam kan sayımında MIS-C tanılı hastalarda lenfopeni, nötrofili, hafif anemi ve trombositopeni olduğu görölmektedir. Akut enflamasyon belirteçlerinden CRP'nin yüksek olmasının immünmodölatör tedavi planı yanı sıra hasta izlemi açısından da önemli olabileceğı bildirilmiştir. Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da lenfopeni olmakla birlikte MIS-C'de nötrofili akut enfeksiyona göre daha belirgindir. MIS-C'li hastaların CRP ve prokalsitonin düzeylerinin akut SARS-CoV-2 enfeksiyonuna kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

MIS-C hastalarında diğör ortak laboratuvar bulguları ise hiponatremi ve hipalbuminemidir. Karaciğör enzimlerinde hafif düzeyde yükselme olabilmektedir.

Myokard hasarına ve kalp yetmezliğine bağılı olarak hastalarda ciddi düzeyde troponin, pro-B-natriüretik peptid (proBNP) ve/veya B tipi natriüretik peptid (BNP) yüksekliğı saptanabilir.

Hastalarda sekonder hemofagositik lenfositosis (HLH) tablosu olabileceğı gibi kan tetkikleri de HLH kriterlerini karşılayabilir. Trigliserid ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri yüksek olabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda fibrinojen, D-dimer, PT ve aPTT değeri yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle hasta değlerlendirilirken bu parametrelerin de rutin değlerlendirmeye alınması önerilmektedir.

Kan tetkiklerinin bir grubunun yüksekliğinin hastalık ciddiyeti ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Daha ağır klinik tabloya sahip olan hastalarda CRP ve

kan nötrofil düzeylerinin daha yüksek, lenfopeni ve hipoalbumineminin daha ağır olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Tüm bunlar değerlendirildiğinde MIS-C tanısından şüphelenildiğinde yapılması önerilen tetkikler ve izlenecek algoritma *Şekil 1*'de özetlenmiştir.

Elektrokardiyografi

MIS-C hastalarında bildirilen kardiyak tutulumlara bağlı olarak elektrokardiyografi (EKG) bulguları, aritmiler de olabilmektedir. Elektrokardiografide myokardit veya myoperikardit ile uyumlu değişiklikler; anormal ST segmentleri ve/veya aritmi, patolojik Q dalgaları, atrioventriküler (AV) iletim gecikmesi ve/veya PR segment depresyonu, düşük voltajlı QRS bulguları saptanabileceği bildirilmiştir. Birinci derece AV blok saptanan MIS-C tanılı hastada IVIG tedavisi sonrası bulguların gerilediği görülmüştür. Bu nedenle hasta değerlendirmesinde ve takibinde EKG önemli bir yere sahiptir.

Görüntüleme tetkikleri

Ekokardiyografi

Hastanın hastaneye kabulünde bazal ekokardiyografi (EKO) değerlendirmesinin yapılması tedavi düzenlenmesinde ve hasta izleminde önemli bir yere sahiptir. Ekokardiyografide en sık bildirilen bulgular azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte kapak yetmezlikleri ve minimal perikardiyal effüzyondur. Koroner arter anevrizması ve ektazisi az sayıda hastada bildirilmiştir. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) fibrozis belirtisi olmaksızın diffüz myokard ödemi ve hiperemisi ile karakterize postenfeksiyöz myokardit varlığı bildirilmiştir. MIS-C hastalarının değerlendirildiği bir derlemede EKO uygulanmış 482 MIS-C tanılı hastanın %32'sinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %55'in altında olduğu ve 150 (%23) hastada ise myokarditin eşlik ettiği bildirilmiştir.

Akciğer görüntülemeleri

Solunum sistemi ile ilgili olarak bildirilen en sık bulgu takipnedir ve ilk başvuruda hastaların akciğer grafilerinde çoğunlukla patolojik bulgu yoktur. Hastalık ilerledikçe sık gözlenen radyografik bulgular arasında bazallerde

belirgin olan bilateral yaygın havabronkogram opasiteleri, peribronşiyal kalınlaşma veya interstisyel opasiteler, bilateral plevral effüzyon ve kardiyomegali yer alır. Pulmoner opasiteler simetrik olma eğilimindedir, bu da pulmoner ödem, ARDS ve/veya üçüncü boşluğa kaçıışı yansıttıklarını düşündürür. Bu görünümün kardiyak disfonksiyona, hastanın hiperenflamatuvar durumuna ve hatta muhtemelen agresif sıvı resüsitasyonunun sekellerine sekonder olabileceği düşünülmektedir. MIS-C'deki akciğer radyografisi bulguları akut COVID-19 pnömonisi ile örtüşebilse de COVID-19 pnömonisi genellikle diffüz olmayan periferik veya subplevral opasiteler olarak ortaya çıkar. MIS-C ise genellikle plevral effüzyonla birlikte alt lobda belirgin olan yaygın opasiteler olarak ortaya çıkar. Yayınlardaki ilgi çekici bir durum ise MIS-C tanılı çocukların akciğer grafisinde patolojik bulgular olmasına rağmen genellikle dinleme bulgusunun olmayışdır.

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) MIS-C'de rutin olarak uygulanmasa da gerekli olan durumlarda istenebilir. En sık görülen toraks BT bulguları, ateletazi ve bilateral plevral effüzyon ile birlikte diffüz buzlu cam opasitesi, septal kalınlaşma ve daha az yaygın olan hafif hiler lenfadenopati ile birlikte bibaziler konsolidasyondur.

Abdominal görüntüleme

MIS-C tanılı hastalar en sık olarak akut apandisit taklit eden gastrointestinal semptomlarla başvurdukları için, bazen MIS-C tanısı almadan önce abdominal görüntülemeleri yapılmış olabilir. Abdominal grafilerde, ultrasonografi ve BT'de yaygın olarak bildirilen bulgular; ileus düşündürecek hava sıvı seviyelenmeleri, hafif asit, safra kesesi duvar kalınlaşması, safra kesesi çamuru, bağırsak duvar kalınlaşması, mezenterik lenfadenopati, mezenterik ödem veya enflamatuvar değişiklik ve mesane duvar kalınlaşması olarak bildirilmiştir. Bağırsak duvar kalınlaşması, lenfadenopati ve mezenterik değişiklikler karnın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ancak en sık olarak sağ alt kadranda yer alır. Hastaların az bir kısmında hepatosplenomegali, dalak enfarktüsü ve renal ekojenite artışı da gösterilmiştir. Yüksek alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri olarak tanımlanan akut hepatit, tek merkezli bir çalışmada hastaların %43'ünde saptanmış ve MIS-C'deki hepatomegali, safra kesesi duvar kalınlaşması ve asit gibi abdominal bulgulardan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Nadir de olsa hafif splenomegali de rapor edilmiştir.

MIS-C Ayırıcı Tanısı

MIS-C'nin prezentasyonunun diğer birçok hastalık ile örtüşmesi nedeni ile demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin ayırt edilmesi hayati önem taşıyabilmektedir. Geniş bir yelpazede enfeksiyöz, enflamatuar ve alerjik/reaktif etiyojiler de ayırıcı tanı yaparken akılda tutulmalıdır. Tedavi yaklaşımı önemli ölçüde değişebileceğinden, MIS-C'yi alternatif hastalıklardan ayırt etmek çok önemlidir. Kapsamlı bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemesi ile birlikte COVID-19 ile temas öyküsüne dayalı yüksek klinik şüphe yol gösterici olabilir. Başvuru anında MIS-C tanılı hastaların klinik tablosunun sepsis ve septik şoktan ayırt edilmesi güç olabilir. Bu nedenle bu hastalarda bakteriyel etkenleri belirlemek için gerekli kültür örnekleri mutlaka alınmalıdır.

Kawasaki hastalığı

İlk tanımlandığı dönemden itibaren MIS-C ile Kawasaki hastalığı arasındaki benzerlikler hep tartışılmıştır. Kawasaki hastalığının tanısı da klinik ve laboratuvar bulgulara dayanmaktadır. Kawasaki hastalığı çoğunlukla Asya ülkelerinde görülür ve sıklıkla kış-ilkbahar aylarında karşılaşılır. Ancak COVID-19 vaka sayısının oldukça yüksek olduğu Çin ve Singapur gibi Asya ülkelerinden Kawasaki hastalığı ile klinik olarak büyük benzerlik gösteren MIS-C neredeyse hiç bildirilmemiştir. MIS-C olgularının büyük çoğunluğu Avrupa ve Amerika'dan rapor edilmiştir.

Kawasaki hastalığında da cilt ve mukozal tutulumların yanı sıra gastrointestinal sistem, sinir sistemi ve eklem tutulumları olabilmektedir. Ancak MIS-C'de gastrointestinal sistem tutulumu daha belirgindir. Kawasaki hastalığının görüldüğü ortalama yaş çoğunlukla 2-3 yaş iken MIS-C'de ortalama görülme yaşı 8 yaş olarak bildirilmiştir. MIS-C'de altta yatan hastalık olarak obezite ön planda iken Kawasaki hastalığında belirgin bir altta yatan hastalık bildirilmemiştir. Komplet Kawasaki hastalığında beş ve beş günden uzun süren ateş olması gerekirken MIS-C tanı kriterinde ateşin 24 saatten fazla olması yeterlidir. Kawasaki hastalığının MIS-C ile ayrımını yapmada bazı laboratuvar bulguları yol gösterici olabilir. Kawasaki hastalığında da MIS-C'dekine benzer şekilde akut faz reaktanları yüksektir ancak MIS-C'de başvuruda trombosit sayısı sıklıkla düşük iken Kawasaki hastalığında trombositoz görülür. MIS-C'de CRP, ferritin ve D-dimer daha yüksek iken Kawasaki hastalığından farklı olarak lenfopeni, anemi ve trombositopeni belirgindir.

Kawasaki hastalığında kalp dokusunda iskemi ve nekroz olmaksızın myokard ödemi olmaktadır. Bu nedenle troponin, BNP ve pro-BNP değerleri yüksek değildir. Bunun aksine MIS-C kardiyak tutulumunda troponin, BNP ve pro-BNP değerleri yüksek olur. MIS-C’de şok, vazoaaktif/vazopressör destek ihtiyacı sıklıkla olmakta iken Kawasaki hastalığında kardiyojenik şok sıklığı %5 gibi düşüktür.

Bakteriyel enfeksiyonlar

MIS-C’nin deri ve mukoza bulguları özellikle stafilokoksik ve streptokoksik toksik şok sendromu (TSS) ile ortak özellikler göstermektedir. Ateş ve şok, her iki sendromun da önemli özellikleridir. Hem stafilokoksik hem de streptokoksik TSS döküntü ile ortaya çıkabilir ve MIS-C ile benzerlik gösterebilir. Stafilokoksik TSS’de gastrointestinal sistem bulguları da MIS-C’dekine benzer şekilde bulunur ancak MIS-C de karın ağrısı daha belirgindir. Baş ağrısı, nörokognitif bozulma ve solunum sıkıntısı gibi solunum sistemi bulguları MIS-C’de TSS’den daha belirgindir.

MIS-C’de görülen döküntü polimorfik özelliktedir. Bu nedenle ateş, mukokutanöz bulgular ve döküntüye neden olabilecek diğer döküntülü hastalıklar da akılda tutulmalıdır. Neyse ki MIS-C, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS), kızıl ve diğer A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonları dahil olmak üzere diğer stafilokoksik ve streptokoksik sendromlardan ayırt edici özelliklere sahiptir. Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ve diğer stafilokoksik eksfoliyatif toksin sendromları, akut faz sırasında da tabaka tabaka soyulmalara neden olabilir, Nikolski bulgusu pozitifdir. Kızılda görülen döküntü makülopapülerdir, dokunulduğunda zımpara kağıdına dokunuluyor gibi hissedilir, tipik olarak Pastia çizgileri görülür. MIS-C ve Kawasaki hastalığında görülen kırmızı çilek dili streptokok enfeksiyonlarında da görülür ancak streptokok enfeksiyonlarında dudaklar genellikle normaldir, eksüdatif tonsillit ve damakta peteşiler görülebilmektedir.

Ateş, döküntü ve şok ile ortaya çıkan ciddi sistemik bakteriyel enfeksiyonlar (örneğin leptospirozis, riketsiya hastalıkları ve brusellozis) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu nedenle, hasta değerlendirilirken temas öyküleri ve yaşadığı bölge de dikkate alınmalıdır. Hastalarda bu hastalıklara yönelik riski değerlendirmek için su kaynakları, hayvanlara, kenelere ve sivrisineklere maruziyet sorgulanmalıdır.

Viral enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar da MIS-C'nin bazı özelliklerini taklit edebilir ancak tam bir uyum bulmak nadirdir. Ateş viral enfeksiyonların ve MIS-C'nin ortak belirtisidir. Cilt döküntüleri enterovirüs, adenovirüs, parvovirüs enfeksiyonları ve kızamıkta MIS-C'dekine benzerlik gösterebilir. Konjonktival injeksiyon kızamık, adenovirüs ve hantavirüs enfeksiyonları, kızamıkçık ve influenza da da görülebilir. MIS-C tanılı hastaların gastrointestinal yakınmaları adenovirüs, enterovirüs, rotavirüs ve Norwalk virüs enfeksiyonlarındakine benzer olabilir ancak akut apandisit benzer şiddette karın ağrısı MIS-C'de daha belirgindir.

Ayrıca viral enfeksiyonlar da MIS-C gibi birden fazla sistem ve organ tutulumuna yol açabilir. Merkezi sinir sistemini, karaciğeri, akciğerleri ve kalbi tutabilen Epstein-Barr virüsü (EBV) ayırıcı tanıda özellikle düşünülmelidir. Epstein-Barr virüs ve diğer virüsler, MIS-C gibi hiperenflamasyon ve sekonder HLH için tetikleyici faktör olabilirler. Myokardite ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olan parvovirüs, adenovirüs, HIV, influenza, ekovirüs, koksakivirüs, EBV ve sitomegalovirüs (CMV) de akla gelmeli ve araştırılmalıdır.

Ayırıcı tanıda düşünülebilecek diğer tanılar

MIS-C'nin bazı deri ve sistemik bulguları Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekrolizis (TEN) ve ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu olarak da adlandırılan DRESS gibi hastalıklarla da örtüşmektedir. Bu hastalık tablolarına ilaçlar ve bazen virüsler neden olmaktadır. MIS-C'deki gibi ateş sıktır, ancak deri tutulumu SJS ve TEN'de çok daha belirgindir ve Nikolski bulgusu pozitifliği sıklıkla eşlik etmektedir. Şok ve çoklu organ tutulumu başta DRESS olmak üzere hepsinde görülebilir. Bu nedenle MIS-C'den ayrımını yapmak için ayrıntılı öykü alınması ve gerekirse cilt biyopsisi yapılması önerilir. Uygun tedaviyi uygulamak için de tetikleyici faktörlerin tanımlanıp ortadan kaldırılması önem taşımaktadır.

Akut lösemiler ve vaskülitlerin akut alevlenmeleri (örneğin sistemik lupus eritematozus, sistemik juvenil idiyomatik artrit) ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken önemli hastalıklardır.

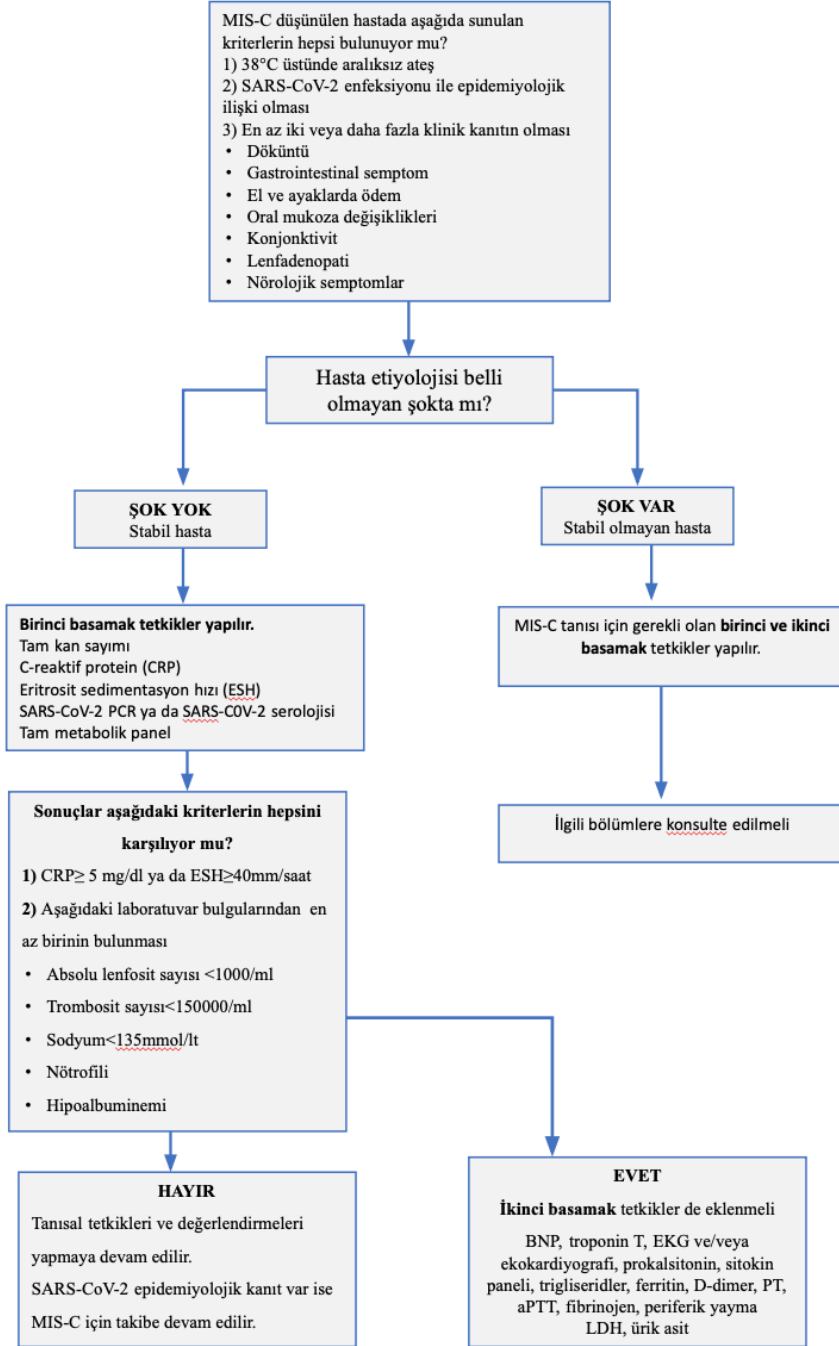
MIS-C Tanısı

Altın standart tanısal bir test olmaması nedeni ile Amerikan Romatoloji Derneği MIS-C tanısı için hayatı tehdit edici klinik durumu olmayan hastalar da aşamalı bir yaklaşım uygulanmasını önermektedir. Amerikan Romatoloji Derneği MIS-C rehberi gibi İsviçre MIS-C rehberi de klinik olarak vaka tanımını karşılayan hastalar için gerekli tetkiklerin alınmasını önermektedir.

Amerikan Romatoloji Derneği MIS-C tanısında Tablo I’de sunulan vaka tanımını vermekte ve *Şekil 1’de* verdiğimiz tanısal akış şemasını sunmaktadır. Amerikan Romatoloji Derneği MIS-C rehberi çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı, çocuk romatoloğu, erişkin romatoloğu, çocuk kardiyoloğu ve çocuk yoğun bakım uzmanından oluşan bir heyet tarafından orta-yüksek düzeyde fikir birliğine varılarak hazırlanmıştır. Birçok merkez bu rehberi temel alarak kendi klinik yaklaşımını kullanmaktadır. Bu yazımızda tanı yaklaşımı sunarken Amerikan Romatoloji Derneği ve İsviçre rehberi temel alınmıştır. *Şekil 1’deki* tanısal akış şeması, MIS-C vaka tanımlarını karşılayan hastaların ayırıcı tanısı geniş bir yelpazeye sahip olduğundan dikkatli ve ayrıntılı değerlendirmeyi önermektedir.

Tablo I. MIS-C vaka tanımları

Dünya Sağlık Örgütü	ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri	Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji
0-19 yaşındaki çocuk ve ergenler ≥3 gün süren ateş olması VE Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması: 1. Döküntü ya da nonpürülan konjonktivit ya da mukokutanöz enflemasyon bulguları (ağızda, ellerde ya da ayaklarda) 2. Hipotansiyon ya da şok 3. Myokard disfonksiyonu , perikardit , valvülit , ya da koroner arter anomalisi bulguları (EKO bulguları ya da yüksek troponin /NT-proBNP dahil olmak üzere) 4. Koagülopati kanıtı (PT, aPTT ve yüksek D-dimer) 5. Akut gastrointestinal problemler (ishal, kusma ya da karın ağrısı) VE Enflemasyon belirteçlerinde yükselme (ESH, CRP ya da prokalsitonin düzeyinde yükselme) VE Bakteriyel sepsis , stafilokoksis ya da streptokoksis şok sendromu gibi diğer mikrobiyal nedenlerin kanıtının olmaması VE COVID-19 kanıtı (RT-PCR, antijen testi ya da seroloji pozitif) ya da COVID-19 pozitif biriyile temas	21 yaş altı Ateş (≥24 saat ≥38°C ateş ya da ≥24 saat subektif ateş bildirilmesi) VE Enflemasyonun laboratuvar kanıtı (izleyenleri içerecek şekilde ancak bunlar ile sınırlı olmayarak, bir ya da daha fazlasının olması: Artmış CRP, ESH, fibrinojen, prokalsitonin , D-dimer , ferritin , LDH ya da IL-6 düzeyi, artmış nötrofil sayısı, azalmış lenfosit sayısı, düşük kan albumin düzeyi) VE Hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağır hastalık bulguları ile birlikte ≥2 organ tutulumu (kalp, böbrek, solunum sistemi, hematolojik, gastrointestinal , dermatolojik ya da nörolojik) VE Alternatif makul tanı olmaması VE Halen mevcut (yeni) veya yakın zamandaki SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitifliğinin RT-PCR, seroloji veya antijen testi ile gösterilmesi veya semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde şüpheli veya doğrulanmış bir COVID-19 vakası ile temas edilmesi	Tüm çocuklar (yaş kriteri verilmemiş) Persistan ateş (≥38,5°C) VE Enflemasyon : Aşağıdakilerden üçünün birden bulunması; 1. Nötrofil 2. Artmış CRP 3. Lenfopeni VE Bir ya da birden fazla organ disfonksiyonunun kanıtının (şok, kardiyak, respiratuar , renal, gastrointestinal veya nörolojik) ve beraberinde ek özelliklerin olması (Bu Kawasaki hastalığı kriterlerini tamamen veya kısmen karşılamayı içerebilir. Oksijen ihtiyacı, hipotansiyon, karın ağrısı, konfüzyon , konjonktivit , öksürük, ishal, baş ağrısı, lenfadenopati , mukozal değişiklikler, boyun şişliği, döküntü, solunum sistemi bulguları, boğaz ağrısı, el ve ayaklarda ödem, senkop , kusma görülebilir). Laboratuvar özellikleri: tümünde fibrinojen anormal; CRP, D-dimer, ferritin , yüksek, hipoalbuminemi olmalıdır. Akut böbrek hasarı, anemi, koagülopati , yüksek IL-6, yüksek IL-10, proteinüri , artmış CK, LDH, trigliserid , troponin , AST/ALT, trombositopeni eşlik edebilir. Görüntüleme tetkikleri (lekokardiyo rafisi, akciğer grafisi , toraks tomografisi, abdominal ultrasonografi) ve EKG anormal bulguları saptayabilir). VE Diğer herhangi bir mikrobiyal sebebin (bakteriyel sepsis , stafilokoksis veya streptokoksis şok sendromları, enteroviral myokardit dahil olmak üzere) ekarte edilmesi VE SARS-CoV-2 PCR pozitif veya negatif olabilir



Şekil 1. Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanı algoritması

Öncelikle MIS-C düşünülen hastanın aşağıda sunulan kriterlerin hepsini karşılaması beklenmektedir.

- 1) 38°C üstünde aralıksız ateş
- 2) SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile epidemiyolojik ilişki olması
- 3) En az iki veya daha fazla klinik kanıtın olması
 - Döküntü (polimorfik, makülopapüler veya peteşiyal, ancak veziküler değil)
 - Gastrointestinal semptom (ishal, kusma ya da karın ağrısı)
 - El ve ayaklarda ödem
 - Oral mukoza değişiklikleri (kırmızı ve/veya çatlamış dudaklar, çilek dili veya orofaringeal mukozanın eritemi)
 - Konjonktivit (eksüdasız bilateral konjonktival injeksiyon)
 - Lenfadenopati
 - Nörolojik semptomlar (mental durum değişikliği, letarji, irritabilite, ensefalopati, fokal nörolojik defisit, meningismus veya papilödem)

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna epidemiyolojik bir bağlantı olması hasta çocuğun aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılaması olarak tanımlanır:

- SARS-CoV-2 PCR pozitifliği
- SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği
- COVID-19 geçirme öyküsü
- Son dört hafta içinde doğrulanmış ya da şüphelenilen COVID-19 tanılı biriyle yakın temas olması (Bu sonuçları beklemek uzman görüşü almayı geciktirmemelidir).

Kriterlerin hepsini karşılayan hastanın klinik tablosuna neden olabilecek diğer nedenleri de değerlendirmek gerekir. Bakteriyel sepsis, stafilokoksik/streptokoksik toksik şok sendromları, myokarditle ilişkili viral enfeksiyonlar ve maligniteler gibi diğer olası nedenlerin dışlanması için gerekli tetkiklerin planlanması gerekir. Hastalık tablosuna neden olabilecek başka alternatif tanı olmaması gerekir.

Ancak hastaya yapılacak yaklaşım ve uzman görüşünün alınması için planlanan tetkiklerin sonuçlanmasının beklenmesi önerilmemektedir.

Klinik olarak MIS-C tanı kriterlerini karşılayan hastaların tanısal laboratuvar değerlendirmelerinin yaşamsal bulgularına göre aşamalı olarak yapılabileceği belirtilmiştir. Amerikan Romatoloji Derneği MIS-C düşünülen bir hastada alınacak tetkikleri iki basamak altında değerlendirmektedir. Bunlar; birinci basamak tetkikler ve ikinci basamak tetkiklerdir.

Birinci basamak tetkikler çoğu hastanede kolayca istenebilecek ve tanıya yol gösterebilecek tetkikleri içermektedir.

Birinci basamak tetkikler:

- Tam kan sayımı
- C-reaktif protein (CRP)
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)
- SARS-CoV-2 PCR ya da SARS-CoV-2 serolojisi
- Tam metabolik panel: sodyum, potasyum, karbon dioksit, klor, kan üre azotu, kreatinin, glukoz, kalsiyum, albumin, total protein, AST, ALT, alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin ölçümlerini içerir.

Amerikan Romatoloji Derneği'nin bu birinci basamak tetkiklerine ek olarak İsviçre MIS-C rehberinde gerekli görüldüğü takdirde kan kültürü, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü gönderilmesi, kontrendikasyon yok ise lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. Yine ayırıcı tanıda yer alabilecek diğer nedenleri dışlamak için viral serolojik testler de istenebilir.

İkinci basamak tetkikler:

- B tipi natriüretik peptid (BNP), troponin T, EKG ve/veya ekokardiyografi
- Prokalsitonin, sitokin paneli
- Trigliseridler
- Ferritin, D-dimer, PT, aPTT, fibrinojen, periferik yayma
- Laktat dehidrogenaz (LDH)

Bu iki basamak tetkiklere ek olarak akciğer grafisi, hasta bazında gerekli ise abdominal görüntüleme, sinir sistemi görüntülemeleri de istenebilir.

Birinci basamak değerlendirmesi yapılan ve tetkik sonuçları aşağıdaki gibi olan hastalarda yüksek olasılıkla MIS-C düşünmek gerekir.

- 1) $CRP \geq 5$ mg/dl ya da $ESH \geq 4$ 0mm/saat
- 2) Aşağıdaki laboratuvar bulgularından en az birinin bulunması:
 - Absolu lenfosit sayısı $< 1000/\text{ml}$ (Absolu lenfosit sayısı= lökosit sayısıX lenfosit yüzdesi)
 - Trombosit sayısı $< 150000/\text{ml}$
 - Sodyum $< 135 \text{ mmol/l}$
 - Nötrofil
 - Hipoalbuminemi

Hasta şokta değilse, dolaşımı iyi ve vital bulguları stabil ise birinci basamak tetkikleri değerlendirilir ve kan tetkiki sonuçları MIS-C ile uyumlu bulunur ise ikinci basamak tetkikleri alınabilir.

Hasta MIS-C tanı kriterlerini karşılıyor ve başvuru anında şokta ise birinci ve ikinci basamak tetkiklerinin hepsi değerlendirilebilir.

MIS-C süregelen bir enflamatuvar süreç olduğundan başvuru anındaki değerlendirmede enflamatuvar belirteçleri ciddi düzeyde artmış olan, kardiyak tutulum bulgusu olan, vital bulguları stabil olmayan hastaların hastaneye yatırılarak ayrıntılı tüm tetkiklerinin tamamlanması önerilmektedir.

Epidemiyolojik değerlendirme için hastaların SARS-CoV-2 PCR testlerinin ve/veya serolojik tetkiklerinin istenmesi önerilmektedir. MIS-C hastalarının daha büyük bir kısmında serolojik testler pozitif saptanmaktadır ancak yine de başvuru anında hastadan hem SARS-CoV-2 PCR testi hem de serolojik test istenmesi önerilmektedir. COVID-19 pandemisi sürecinde serolojik testlerin kullanımı daha karmaşık hale gelecektir çünkü SARS-CoV-2 IgG için seropozitiflik yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonun göstergesi anlamına gelmeyebilir. Bu nedenle serolojik testleri viral bulaşmanın yaygınlığı bağlamında yorumlamak önemlidir.

Kardiyak tutulum sıklıkla bildirildiğinden EKG ve ekokardiyografi, tam tanısal değerlendirmenin temel bileşenleridir. Ekokardiyografide, diyastol sonu hacim (z-skoru) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılarak sol ventrikül boyutu ve sistolik fonksiyonuna bakılması önerilmektedir. Tüm koroner arter segmentlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi ve koroner arter ölçümlerinin z-skorumu kullanılarak vücut yüzey alanına göre belirtilmesi gereklidir. Tanı anındaki kardiyak laboratuvar değerleri, özellikle troponin T ve B tipi natriüretik peptit (BNP)/N-terminal proBNP (NT-proBNP) seviyeleri, MIS-C'ye bağlı kardiyak etkilenmeyi tanımlamada yardımcı olabilir.

MIS-C hastalarında kardiyak iletim bozuklukları olabilir. Hastaneye ilk başvuru da EKG normal olsa dahi hastaneye yatırılan hastalarda en az 48 saatte bir ve ayaktan takip edilen hastalarda her kontrolde EKG çekilmelidir. İleti anormalliği saptanan hastalarda hastane yatışı boyunca sürekli EKG monitörizasyonu ve sonrasında Holter uygulanması önerilir.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP seviyesindeki değişikliklere ek olarak, MIS-C hastalarında tipik olarak yüksek D-dimer düzeyi, orta derecede yükselmiş ferritin düzeyleri (500-2.000ng/dl arasında değişen), bakteriyel enfeksiyon olmamasına rağmen ciddi derecede artmış prokalsitonin seviyeleri dahil olmak üzere diğer enflamatuvar belirteçlerde de yükselme olur.

Tedavi

MIS-C'li vakalar şok (hastaların yaklaşık olarak %50'sinde [%32-76'sında] görülür) veya çoklu organ yetmezliği ile getirilebilir. MIS-C'nin erken tanınması ve hızlı yönetimi, optimal hasta sonuçları için kritik öneme sahiptir.

MIS-C tedavisi; şoku düzeltmeyi, organ fonksiyonunu/fonksiyonlarını eski hale getirmeyi hedefleyen destekleyici tedaviyi ve sistemik enflamasyonu azaltmaya yönelik immünmodülatör (antienflamatuvar) tedaviyi içerir. Sepsis ekarte edilene kadar antibiyotikler kullanılır. Destekleyici tedavi kapsamında sıvı resüsitasyonu, inotropik destek, solunum desteği ve nadir olarak ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) bulunmaktadır. İmmünmodülatör tedavi, sitokin sekresyonunu inhibe etmek ve immün homeostazı yeniden sağlamak amacıyla MIS-C tedavisinin temel unsuru olarak yaygın şekilde uygulanmaktadır. İmmünmodülatör (antienflamatuvar) tedavi için sıklıkla intrave-

nöz immünglobülin (IVIG) ve steroidler kullanılmaktadır. Ek olarak MIS-C hastaları ayrıca vaskülit, endotel hasarı ve tromboz belirtileri gösterebilir, bu nedenle MIS-C’de antiplatelet ve antikoagülan ilaçların kullanılması gerekebilir. Koroner arter tutulumundan şüphelenildiğinde aspirin, hiperkoagülopati durumlarında sıklıkla antikoagülan ilaçlar kullanılmaktadır.

Panda ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik bir derlemede MIS-C’li vakalar arasında en baskın tedavi IVIG (%81), ardından aspirin (%67), kortikosteroidler (%64), inotropolar (%62) ve antikoagülan ilaçlar (%56, çoğunlukla düşük moleküler ağırlıklı heparin [DMAH]) olarak rapor edilmiştir. Vakaların %9’unda remdesivir (antiviral) ayrıca vakaların %27’sinde tocilizumab, %10’unda anakinra ve %9’unda infliximab dahil olmak üzere bir dizi antienflamatuvar biyolojik ilaçlar da kullanılmıştır. Remdesivirin MIS-C’li bir hastanın tedavisinde kullanımının uzman konsültasyonu tarafından belirlenmesi önerilmektedir.

Şok bulguları olan MIS-C’li çocukların şoka yönelik tedavisine hemen başlanmalıdır. Şok kanıtı olan MIS-C’li çocukların tedavisinde ilk adım resüsitasyon ve hemodinamik stabilizasyon olmalıdır. Sıvı kaybı saptanmış olan hastalara sıvı resüsitasyonu uygulanmalıdır. Şiddetli myokard disfonksiyonu durumunda aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için makul sıvı uygulaması gereklidir. MIS-C’de şok sıvıya dirençli olabileceğinden vazopressörlere sıklıkla ihtiyaç duyulur. Soğuk ve sıcak şok ayrımı ve vazopressör seçimi (soğuk şok için epinefrin sıcak şok için norepinefrin) yapılmalıdır. Ancak kardiyak disfonksiyon varsa epinefrin tercih edilebilir. Toksik görünümde olan, sepsis kriterlerini karşılayan veya şokta olan hastalarda mümkünse antibiyotik tedavisinden önce kan kültürleri alınarak ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikler uygulanmalıdır. Şiddetli MIS-C hastalığı olan ve hipotansiyonu olan veya vazopressör-inotrop desteği gerektiren şoku olan çocuklar çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Hastalara dobutamin veya milrion ile daha fazla inotropik destek sağlanabilir. Entübasyon ve mekanik ventilatör gerekebilir.

MIS-C’de immünmodülatör tedavi

MIS-C’nin birinci basamak tedavisi olarak kabul edilen immünmodülatör tedaviye bir veya iki immünmodülatör ajan ile başlanması ve tedavinin klinik cevaba göre adım adım düzenlenerek ilerletilmesi önerilmektedir. MIS-C’de

genellikle IVIG birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Tedaviler, tedavi merkezine bağılı olarak çeşitli kombinasyonlarda IVIG, glukokortikoidler ve biyolojik ajanları içermektedir. MIS-C hastalarında immünmodülasyon tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

İlk immünmodülatör tedavi

MIS-C’de birinci basamak ajanlar olarak kabul edilen IVIG ve/veya glukokortikoidler ile aşamalı bir immünmodülatör tedavi yaklaşımı önerilir. Hem IVIG hem de glukokortikoidler, bugüne kadar bildirilen MIS-C hastalarında en sık kullanılan immünmodülatör ilaçlardır.

MIS-C’de IVIG ve glukokortikoidlerin kullanılması açısından kanıtlar, bu ilaçların (ajanların) bazı açılardan MIS-C’ye benzeyen iki durum olan Kawasaki hastalığı ve fulminan myokarditte kullanımlarına dayanmaktadır. Kawasaki hastalığında 2 gr/kg dozunda IVIG koroner arter anevrizmalarını önlemektedir. IVIG’in myokarditteki yararı belirsizliğini korumaktadır ancak koronavirüs ile ilişkili myokarditi olan hastalarda IVIG’in başarılı sonuç verdiğini bildiren vaka raporları mevcuttur. Glukokortikoidler, IVIG direnci açısından yüksek risk taşıyan Kawasaki hastalarında kullanıldığında koroner arter anevrizması gelişme oranlarını azaltmaktadır.

Amerikan Romatoloji Koleji klinik rehberinde hastanede yatan ve/veya Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılayan MIS-C hastalarına yüksek doz (2 gr/kg) IVIG verilmesi önerilmektedir. IgG molekülünün Fc bölgesi antikorun fagositler (hedef hücreler) üzerindeki Fc gamma (Fc γ) reseptörleri ile bağlanmasını sağlar. IVIG’in antienflamatuar etkisi Fc γ reseptörlerinin IgG molekülüne bağlanması ve sitokin üretiminin (IL-1 ve IL-6) inhibisyonu yoluyla olmaktadır. IVIG ayrıca MIS-C’de sol ventrikül sistolik fonksiyonunda düzelme ve hastalık şiddetinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. IVIG’in ateş, titreme, kas ağrısı, mide bulantısı, aseptik menenjit, volüm yüklenmesi, hemolitik anemi, nötropeni ve anafilaksi gibi istenmeyen etkileri vardır. MIS-C hastalarında IVIG tedavisi verilmeden önce kardiyak fonksiyon ve sıvı durumu değerlendirilmelidir. Depresif kardiyak fonksiyonu olan hastalar IVIG verilmesi sırasında yakın izlem ve diüretik uygulaması gerektirebilir.

Glukokortikoidlerin, şiddetli hastalığı olan hastalarda (kötü görünen hastalarda, şokta olan, kardiyak disfonksiyonu veya son organ hastalığı olan

hastalarda IVIG'e ek olarak) yardımcı tedavi olarak veya dirençli hastalığı olan hastalarda yoğunlaştırma tedavisi olarak kullanılması önerilmektedir. Kortikosteroidler, güçlü antienflamatuar özelliklere ve sitokin yanıtını köreltme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte kortikosteroidler bağışıklık cevabını engelleyebilir (immünsupresyon) ve potansiyel olarak virüsün çoğalmasını artırabilir. Kortikosteroidlerin ayrıca metabolik değişiklikler, hiperglisemi, hipertansiyon gibi yan etkileri mevcuttur.

MIS-C'de IVIG ve glukokortikoidlerin etkinliğini tek başına veya kombinasyon halinde karşılaştıran yüksek kaliteli çalışmalar şu anda mevcut değildir. Geriye dönük ve karşılaştırmalı bir kohort çalışmasında, IVIG (2 gr/kg/gün) ve 5 gün 0,8 mg/kg/gün IV metilprednizolon ile tedavi edilen MIS-C'li vakalar, IVIG (2 gr/kg/gün) monoterapisi uygulanan MIS-C'li vakalara kıyasla kardiyak fonksiyonda daha hızlı iyileşme göstermişler ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde daha az kalmışlardır.

COVID-19'un Üstesinden Gelme Araştırmacıları (Mart-Ekim 2020 arasında 518 hastayı rapor eden 58 ABD hastanesindeki araştırmacılardan oluşur) MIS-C'de IVIG ve glukokortikoidlerle yapılan ilk tedavinin (başlangıç tedavisinin), başlangıçta tek başına IVIG tedavisi ile karşılaştırıldığında daha düşük kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu riski, daha düşük vazopressör kullanımı ile sonuçlanan şok gelişme ve ek ilaçların tedavilerinin başlanması riski ile ilişkili olduğunu belirlemiştir. MIS-C'li çocuklar ve ergenler arasında IVIG artı glukokortikoidler ile başlangıç tedavisi, tek başına IVIG tedavisine göre daha düşük yeni veya kalıcı kardiyovasküler disfonksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık uluslararası Mevcut En İyi Tedavi Çalışması (BATS) Konsorsiyumu (Haziran 2020'den Şubat 2021'e kadar 614 hastayı rapor eden 32 ülkedeki araştırmacılardan oluşur) MIS-C'de ikinci gün veya daha sonra inotropik destek, mekanik ventilasyon veya ölüm için olasılık oranlarında veya 0. ve 2. gün arasında hastalık şiddetinde azalma düzeylerinde üç tedavi (tek başına IVIG, IVIG ve glukokortikoidlerin kombinasyonu veya tek başına glukokortikoidler) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (Üç tedavi protokolünde MIS-C'den iyileşmenin farklı olduğuna dair hiçbir kanıt bulamamışlardır). IVIG artı glukokortikoid alan hastalarda immünmodülatör tedavinin artırılma riski, tek başına IVIG alan hastalardaki riskten önemli ölçüde daha düşüktür; bu ABD çalışmasının sonuçları ile uyumlu bir

bulgudur. Bununla birlikte bu etki glukokortikoid monoterapisi ile IVIG monoterapisinin karşılaştırılmasında gözlenmemiştir. Araştırmacıların bu çalışmalarda sürveyans verilerini değerlendirdiği zaman periyotları önemli ölçüde farklılık göstermektedir. ABD araştırması yalnızca COVID-19 pandemisinin daha erken ve daha küçük dalgaları sırasında, herhangi bir önemli varyant dolaşımından önce hastaneye kaldırılan hastaları içermektedir. BATS araştırmacıları, birçok ülkede COVID-19 varyantlarının ortaya çıkmasından önce ve sonra vakaları incelemiş ve COVID-19 dolaşımının birinci, ikinci ve yoğun üçüncü dalgası sırasında başvuran hastalara ilişkin verileri analiz etmişlerdir.

MIS-C’de IVIG birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Licciardi ve arkadaşları MIS-C’nin erken evresinde 3-5 gün boyunca yüksek doz (10 mg/kg/gün tek doz) pulse metilprednizolon veya 2 mg/kg/gün tek doz prednizolon verilen hastaların (n=31) %67,7’sinin ilk tedaviye yanıt verirken diğerlerinde ya anakinra (subkütan 5mg/kg/gün [%25,8]) ya da metilprednizolon doz artışı (%6,5) ile antienflamatuvar tedavinin bir basamak yükseltilmesine ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir. Toplam 31 hastadan 4’üne IVIG uygulanmıştır. Sadece bir hasta (%3,2) yoğun bakım ünitesine kabule ve inotrop desteğe ihtiyaç duymuştur. Bir hastada küçük bir koroner arter anevrizması gelişmiştir. Araştırmacılar birinci basamak tedavi olarak, özellikle IVIG’in bulunmadığı ülkelerde tek başına metilprednizolonun iyi bir seçenek gibi görüldüğü sonucuna varmışlardır.

İmmünmodülatör tedavinin yoğunlaştırılması

MIS-C’li bir hastanın, ilk immünmodülatör tedaviye rağmen devam eden (persistan) ateş ve/veya önemli son organ (end organ=hedef organ) tutulumu varsa dirençli (refrakter) hastalığı olduğu kabul edilir. COVID-19 pandemi öncesi Kawasaki hastalığı ile karşılaştırıldığında, MIS-C hastaları daha fazla kardiyak fonksiyon bozukluğu sergiler, yaşları ve boyutları nedeniyle daha yüksek IVIG dozları gerektirir. Bu nedenle, MIS-C’li hastalar, hemolitik anemi ve aşırı hacim yüklenmesi gibi IVIG komplikasyonları açısından daha büyük risk altındadır. Ayrıca, MIS-C hastalarının SARS-CoV-2 ilişkili olmayan Kawasaki hastalığı olan çocuklara kıyasla hızla dekompanse olma olasılığı daha yüksektir ve tedavinin daha hızlı yoğunlaştırılmasından fayda görebilirler. Buna göre, dirençli hastalığı olan hastalarda ikinci bir IVIG dozu önerilmemektedir. Bunun yerine, tek doz IVIG’e rağmen semptomatik olan

çocuklarda düşük-orta dozlarda glukokortikoidler düşünülebilir. Hastalığın başlangıcında şiddetli hastalık ile başvuran ve başlangıçta IVIG ve düşük ila orta doz glukokortikoid kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, daha yüksek doz steroidler düşünülebilir. Bazı hekimler, birden fazla inotrop ve/veya vazopressör gerektiren şoklu bazı çocukların en iyi yüksek dozda intravenöz glukokortikoidlere (10-30 mg/kg/gün) yanıt verdiğini bildirmişlerdir.

IVIG ve steroid tedavisi almasına rağmen dirençli (refrakter) hastalığı olan MIS-C hastaları için yüksek doz anakinra (rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti) (>4 mg/kg/gün) de düşünülebilir. Ek olarak, anakinra uzun glukokortikoid kürlerine karşı kontrendikasyonları olan hastalarda steroidden koruyucu bir ajan olarak da düşünülebilir. Ayrıca anakinra IVIG'e dirençli Kawasaki hastalığı tanılı az sayıda hastada başarıyla kullanılmıştır.

MIS-C'de antiplatelet ve antikoagülasyon tedavisi

MIS-C'li çocuklar asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu olanlara kıyasla hiperkoagülabilité olayları için daha büyük risk altındadır. MIS-C'li hastaların yayınlanmış raporları, D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde belirgin yükselmeler, trombosit sayısı üzerinde değişken bir etki ve yüksek pıhtı kuvveti dahil olmak üzere pıhtılaşma yolağında belirgin anormallikleri tanımlar. Bu nedenle MIS-C hastalarında artan tromboz riski bir endişe kaynağıdır.

Aspirin gibi antiplatelet ajanlar, Kawasaki hastalığında trombosit aktivasyonu, trombositoz, anormal koroner arterlerde değişmiş akış dinamikleri ve bu hastalığın özelliği olan endotel hasarı nedeniyle önerilmektedir. Buna göre, aktif kanaması veya önemli kanama riski olmayan tüm MIS-C hastalarında düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün, günde bir kez 81 mg'a kadar) önerilmektedir. Aspirin trombosit sayısı normale dönene ve normal koroner arterler tanıdan 4 hafta veya daha sonra doğrulanana kadar devam edilmelidir. Steroid ve aspirin alan MIS-C hastalarında gastrointestinal komplikasyonları önlemek için antiasit tedavileri kullanılmalıdır. Koroner arter trombozu riski doğrudan koroner arter anevrizmasının boyutuyla ilişkilidir ve boyutları 10,0 z-skorumun üzerinde olan koroner arterlerde tromboz oluşma olasılığı katlanarak artar. Bu nedenle, koroner arter z-skoru 10,0'dan yüksek olan MIS-C hastalarında enoksaparin (faktör Xa düzeyi 0.5-1,0) veya varfarin ile antikoagülasyon önerilir. Hafiften fazla sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar intrakardiyak

tromboz riski altındadır. MIS-C’de hiperkoagülasyonun kesin riski hakkında netlik olmaması nedeniyle, Amerikan Romatoloji Koleji orta veya şiddetli sol ventrikül işlev bozukluğu ($EF < \%35$) olan MIS-C hastaları için antikoagülasyon tedavisinin düşünülmesini tavsiye etmektedir.

D-dimer seviyelerinin antikoagülan ihtiyacının belirlenmesinde yardımcı olabileceği belirtilerek D-dimer seviyeleri normalin üst sınırının beş katından fazla olan hastalarda tromboprofilaksi düşünülmesi önerilmektedir. Ağır trombositopenisi olan hastalarda ($<20.000-80.000/ml$) ve önemli kanama riski veya aktif kanaması olan hastalarda antitrombosit ve antikoagülan tedaviden kaçınılmalıdır.

Yaygın kabul gören tedavi protokolleri

1) Amerikan Romatoloji Koleji’ne göre MIS-C konusunda tecrübeli uzmanlar tarafından yapılan değerlendirmeden sonra, hafif semptomları olan bazı MIS-C’li hastalarda hastaneye yatırılmadan ve immünmodülatör tedavi (IVIG ve/veya glukokortikoidler) başlanmadan yalnızca yakın takip (gözetim) gerekebilir. Amerikan Romatoloji Koleji’nin klinik rehberinde bu ortamda koroner arter anevrizmalarını önlemek için IVIG’in ampirik kullanımı ile ilgili belirsizliğe dikkat çekilmiştir. Yaşamı tehdit eden belirtilere sahip MIS-C için ‘araştırma altındaki’ hastaların, tam tanısal değerlendirme tamamlanmadan önce MIS-C için immünmodülatör tedavi gerektirebileceği belirtilmektedir.

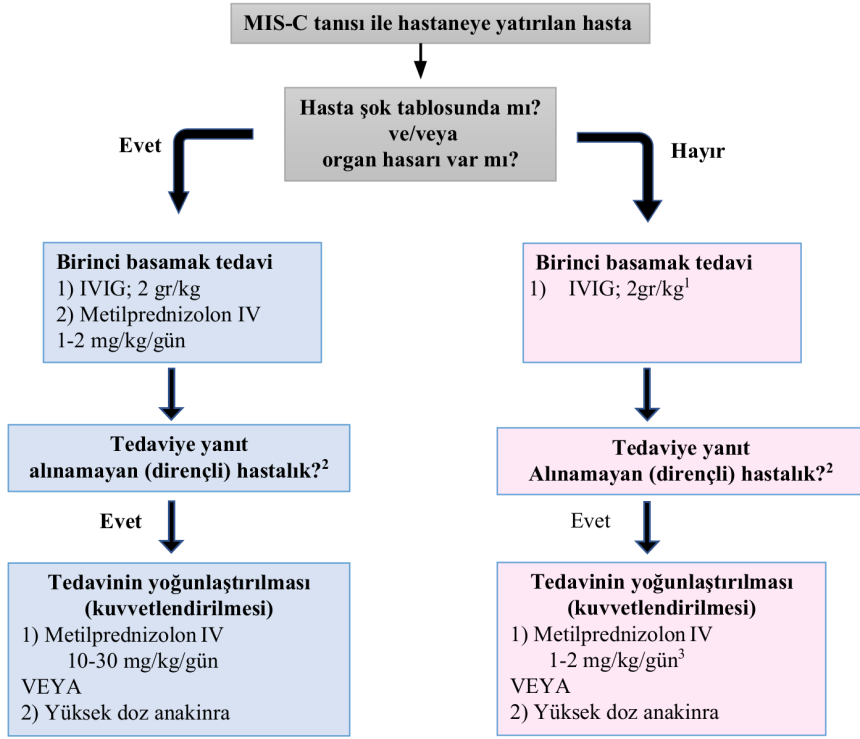
Amerikan Romatoloji Koleji’nin MIS-C için klinik rehberinde hastaneye yatırılan MIS-C hastaları için başlangıçta önerilen immünmodülatör tedavisi için algoritma mevcuttur (*Şekil II*). Bu algoritmada hastaneye yatırılan MIS-C hastaları şok veya organı tehdit eden hastalığı olanlar ve şok veya organı tehdit eden hastalığı olmayanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Amerikan Romatoloji Koleji şok veya organı tehdit eden hastalık olup olmamasından bağımsız olarak hastanede yatması gereken tüm MIS-C hastalarına ilk basamak tedavi (başlangıç tedavisi) olarak ideal vücut ağırlığına göre 2 gr/kg dozunda IVIG verilmesini tavsiye etmektedir. IVIG verilmeden önce hastanın kardiyak fonksiyonu ve sıvı durumu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda IVIG infüzyon hızı yavaşlatılabilir, IVIG bölünmüş dozlar halinde 2 günde (2 gün boyunca günde 1 gr/kg) verilebilir ve/veya aşırı hacim yüklenmesini önlemek için diüretikler düşünülebilir.

Şok ve/veya organı tehdit eden hastalığı olan MIS-C hastalarında IVIG'e ek olarak düşük ila orta doz glukokortikoid (metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün IV veya eşdeğer dozda başka bir steroid) birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır (*Şekil II*). Şok ve/veya organı tehdit eden hastalığı olmayan MIS-C hastaları için geçerli olmak üzere düşük ila orta doz glukokortikoidler (metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün IV) henüz şok veya organı tehdit eden hastalık geliştirmemiş ve bazı özellikleri (hasta görünüm, çok yüksek B-tipi natriüretik peptid seviyeleri, açıklanamayan taşikardi) olan bazı MIS-C hastalarında birinci basamak tedavi olarak IVIG'e eklenebilir.

Bu ilk immünmodülatör tedaviye cevap vermeyen hastalık (dirençli hastalık) devam eden (kalıcı) ateş ve/veya devam eden ve önemli son organ tutulumu olarak tanımlanır. Tek doz IVIG'e rağmen dirençli MIS-C'si olan hastalarda, yüksek doz IVIG ile ilişkili hacim yüklenmesi ve hemolitik anemi riski göz önüne alındığında ikinci bir IVIG dozu önerilmemektedir.

Şok ve/veya organı tehdit eden hastalığı olan MIS-C'li hastaya birinci basamak tedavi olarak IVIG ile birlikte düşük ila orta dozda glukokortikoid de verilmiş ve hastalık tedaviye cevap vermemişse (dirençli hastalık) [özellikle hastada yüksek doz veya çoklu inotrop ve/veya vazopressör tedavisi gerekiyorsa] kuvvetlendirme (yoğunlaştırma) tedavisi için metilprednizolon IV (pulse) dozunun 10-30 mg/kg/gün olması önerilmektedir (*Şekil II*). Bu hastalara kuvvetlendirme tedavisi olarak 10-30 mg/kg/gün IV metilprednizolon (yüksek doz IV pulse glukokortikoid) uygulanmazsa yüksek doz anakinra önerilmektedir (*Şekil II*).

Düşük ila orta doz steroidler (1-2 mg/kg/gün), MIS-C'nin daha hafif formları olan, tek doz IVIG'e rağmen ateşi devam eden ve semptomatik olan hastalarda da düşünülebilir. Şok ve/veya organı tehdit eden hastalığı olmayan MIS-C'li hastaya birinci basamak tedavi olarak IVIG verilmesine rağmen dirençli hastalık gelişmişse kuvvetlendirme (yoğunlaştırma) tedavisi için metilprednizolon IV 1-2 mg/kg/gün uygulanmalı, birinci basamak tedavi olarak IVIG ile birlikte düşük ila orta dozda glukokortikoid de verilmişse kuvvetlendirme tedavisi için metilprednizolon IV dozu 10-30 mg/kg/gün olmalıdır (*Şekil II*). Bu hastalara kuvvetlendirme tedavisi olarak metilprednizolon uygulanmazsa yüksek doz anakinra önerilmektedir (*Şekil II*).



Şekil II. Hastaneye yatırılan MIS-C hastaları için başlangıçta önerilen immünmodülatör tedavi algoritması

1. Düşük ile orta doz glukokortikoidler (metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün), henüz şok veya organı tehdit eden hastalık geliştirmemiş ve bazı özelliklere sahip MIS-C hastalarında (hasta görünüm, yüksek B-tipi natriüretik peptid seviyeleri, açıklanamayan taşikardi) birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.

2. Tedaviye yanıt alınamayan (dirençli) hastalık devam eden ateş ve/veya devam eden ve önemli 'end organ' tutulumu olarak tanımlanır.

3. Hastaya birinci basamak tedavi olarak düşük ile orta doz glukokortikoidler verildiyse, yoğunlaştırma (kuvvetlendirme) tedavisi için metilprednizolon IV dozu 10-30 mg/kg/gün olmalıdır.

Anakinranın (>4 mg/kg/gün IV veya deri altı [SC]), IVIG ve glukokortikoidlere dirençli MIS-C tedavisi için MIS-C ve makrofaj aktivasyon sendromu özellikleri olan hastalarda veya uzun süreli glukokortikoid kullanımı için kontrendikasyonları olan hastalarda düşünülebileceği belirtilmektedir. Anakinra ile tedavi edilen çocuklar karaciğer fonksiyon test anormallikleri açısından izlenmelidir. Anakinranın diğer yan etkileri mide bulantısı, kusma ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Amerikan Romatoloji Koleji'nin klinik

rehberinde glukokortikoidler ve IL-1 bloke edici tedaviler kontrendike olmadıkça, diğer immünmodülatör ajanların kullanımını desteklemek için yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir.

Seri laboratuvar testleri ve kardiyak değerlendirme, immünmodülatör tedavi yanıtını belirlemede ve immünmodülatör tedaviyi azaltmaya karar vermede rehberlik etmelidir. MIS-C'li çocuklar, rebaund enflamasyonu önlemek için immünmodülatör ilaçların 2-3 haftalık veya daha uzun süreli azaltılmasını gerektirebilir.

MIS-C hastalarında düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün; maksimum 81 mg/gün) kullanılması ve trombosit sayısı normale dönene ve tanıdan 4 hafta veya daha sonra normal koroner arterler doğrulanana kadar devam edilmesi önerilmektedir. Aktif kanaması olan, önemli kanama riski olan ve/veya trombosit sayısı $\leq 80.000/\text{ml}$ olan hastalarda aspirin ile tedaviden kaçınılmalıdır.

Koroner arter anevrizmaları olan ve maksimum z-skoru 2,5-10,0 olan MIS-C vakaları düşük doz aspirin ile tedavi edilmelidir. Z-skoru $\geq 10,0$ olan hastalar düşük doz aspirin ve birlikte enoksaparin (faktör Xa düzeyi 0,5-1,0) veya varfarin ile tedavi edilmelidir.

MIS-C ve belgelenmiş trombozu olan veya ejeksiyon fraksiyonu %35'den küçük olan hastalar, hastaneden taburcu olduktan en az 2 hafta sonrasına kadar enoksaparin ile terapötik antikoagülasyon almalıdır.

Daha uzun süre ayakta tedavi amaçlı enoksaparin dozları uygulanması için endikasyonlar şunları içerir: z-skoru $> 10,0$ olan koroner arter anevrizmaları (sınırsız bir süre için), belgelenmiş tromboz (trombüs çözülene kadar ≥ 3 ay tedavi) veya devam eden orta-şiddetli sol ventrikül işlev bozukluğu.

Yukarıdaki kriterleri karşılamayan MIS-C hastaları için antiplatelet ve antikoagülasyon tedavi yönetimi yaklaşımı hastanın tromboz riskine göre ayarlanmalıdır.

2) İsviçre'de MIS-C olan çocukların yönetimi için en iyi uygulama önerilerinde MIS-C hastalarının şok bulguları olan (şok benzeri prezentasyon) ve şok bulguları olmayan şeklinde ayrılması, şok bulguları olmayan MIS-C vakalarının da Kawasaki hastalığı benzeri MIS-C ve Kawasaki hastalığı benzeri olmayan MIS-C olarak iki ayrı grupta değerlendirilerek tedavi edilmesi vurgusu yapılmaktadır.

Şok bulguları olan MIS-C hastalarında şoka yönelik resüsitasyon-destek tedavisi yanı sıra geniş spektrumlu antibiyotik başlanması, IVIG 2 gr/kg (maksimum 100 gr) tek doz 12 saatte verilmesi, metilprednizolon pulse 10 mg/kg/gün IV tek doz (maksimum 1 gr/gün) 1-3 gün verilmesi sonra 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg) dozuna düşülerek yavaş şekilde azaltılması, kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülan (anfraksiyone heparin 10 IU/kg/saat IV) başlanması, düşük doz aspirin 3-5 mg/kg/gün (maksimum 100 mg) başlanmasının düşünülmesi ancak kan düzeyinin 80 gr/L'nin altında tutulması, ilk (başlangıçta uygulanan) IVIG ve metilprednizolon pulse dozundan 24-36 saat sonra klinik düzelme olmazsa (ve alternatif sebepler ekarte edilmişse) multidisipliner değerlendirme yapılarak anakinra başlanmasının düşünülmesi, kullanımına karar verilirse anakinranın 4-6 mg/kg/gün SC olarak başlanması cevap alınmazsa 2 mg/kg/gün artırılması (maksimum 400 mg/gün), hastanın durumu kötüye gider veya klinik düzelme olmazsa diğer biyolojik ajanların (tocilizumab, infliximab) veya ikinci doz IVIG (2 gr/kg)'in düşünülmesi önerilmektedir.

Şok bulguları olmayan MIS-C'li hasta Kawasaki hastalığı (klasik veya atipik) benzeri MIS-C hastası (kardiyak tutulum ile birlikte veya kardiyak tutulum olmaksızın) ise IVIG 2 gr/kg (maksimum 100 gr) tek doz, düşük doz aspirin 3-5 mg/kg/gün (maksimum 100 mg) verilmesi, koroner arter dilatasyonu/ anevrizması olan çocuklarda, IVIG direnç riski yüksek olan çocuklarda veya bir yaşından küçük olanlarda prednizolon 2 mg/kg/gün tek doz po (maksimum 60 mg) düşünülmesi, düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) profilaksisi düşünülmesi, persistan ateş ve/veya enflamasyon ile birlikte klinik düzelme yoksa (ve alternatif sebepler ekarte edilmişse) multidisipliner değerlendirme yapılması ve metilprednizolon 10 mg/kg/gün IV (maksimum 1 gr) 1-3 gün verilmesi sonra 2 mg/kg/gün dozuna düşülerek yavaşca azaltılmasının, ikinci doz IVIG (2 gr/kg)'in ve biyolojik ajanların (anakinra, tocilizumab, infliximab) düşünülmesi önerilmektedir.

Şok bulguları olmayan MIS-C'li hasta Kawasaki hastalığı benzeri olmayan MIS-C hastası (tanımlanmamış enflamatuvar prezentasyon gösteren vaka) ise multidisipliner değerlendirme yapılması ve IVIG 2 gr/kg (maksimum 100 gr) tek doz verilmesinin, prednizolon 2 mg/kg/gün tek doz po (maksimum 60 mg/gün) başlanmasının ve yavaşca azaltılmasının, düşük doz aspirin 3-5 mg/kg/gün (maksimum 100 mg) başlanmasının düşünülmesinin ancak kan düzeyinin

80 gr/L'nin altında tutulması, DMAH profilaksisinin düşünülmesi önerilmektedir. Persistan ateş ve/veya enflamasyon ile birlikte hastada klinik düzelme yoksa (ve alternatif sebepler ekarte edilmişse) multidisipliner değerlendirme yapılması ve metilprednizolon 10 mg/kg/gün IV tek doz (maksimum 1 gr) 1-3 gün verilmesinin sonra 2 mg/kg/gün dozuna düşülerek yavaşça azaltılmasının, ikinci doz IVIG (2 gr/kg)'in ve biyolojik ajanların (anakinra, tocilizumab, infliximab) düşünülmesi önerilmektedir.

İsviçre'de MIS-C'li çocukların yönetimi ile ilgili olarak;

- I) Doğrulanmış MIS-C'li steroidler ile tedavi edilen tüm hastalarda, klinik seyir ve klinik ve biyokimyasal (CRP, D-dimer ve ferritin seviyeleri gibi) cevabın dikkate alınarak steroidlerin 2-6 haftalık bir süre boyunca azaltılması,
- II) İlk IVIG ve steroid tedavisine dirençli MIS-C hastalarında multidisipliner ekip tarafından alternatif nedenler dışlandıktan sonra anakinra tedavisi düşünülmesi, karar verilirse anakinranın 2-3 mg/kg her 12 saatte bir SC yolla başlanması (maksimum 100 mg/doz, toplam 4-6 mg/kg/gün), klinik iyileşme durumunda multidisipliner ekip tarafından anakinranın 48-72 saat sonra kesilmesinin düşünülmesi (anakinranın yarı ömrü kısa [4-6 saat] olduğundan anakinranın azaltılarak kesilmesi önerilmemektedir),
- III) Anakinra tedavisinde 24-48 saat içinde klinik ve biyokimyasal düzelmenin görülmediği MIS-C hastalarında, multidisipliner ekip tarafından tocilizumab veya infliksimab ile immünmodülasyon tedavisinin düşünülmesi önerilmektedir.
- IV) MIS-C hastalarında rutin olarak remdesivir kullanılması önerilmemektedir.
- V) Şok bulguları olan MIS-C hastalarına başlanan profilaktik IV anfraksiyone heparin yerine böbrek fonksiyonuna bağlı olarak, ilk günden sonra düşük moleküler ağırlıklı heparine (örneğin 0,5 mg/kg/12 saatte bir dozda enoksaparine) geçilmesinin düşünülmesi, yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren diğer tüm MIS-C hastalarında böbrek fonksiyonuna bağlı olarak profilaktik heparin (10 U/kg/saat dozunda) veya DMAH (örneğin 0,5 mg/kg/12 saatte bir dozunda SC enoksaparin) verilmesi

önerilmektedir (Anfraksiyone heparinin yarı ömrü DMAH'den daha kısa olduğundan dolaşımdan daha hızlı temizlenir, böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda anfraksiyone heparin tercih edilmelidir).

- VI) Çocuk yoğun bakım ünitesi bakımı gerektirmeyen MIS-C hastaları için, kişiselleştirilmiş antikoagülasyon tedavisine ilişkin kararlara rehberlik etmek için trombotik komplikasyonlar açısından bireysel risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.
- VII) Koroner arter anormallikleri olan tüm hastalarda antiplatelet yönetiminin Kasawaki hastalığı için belirlenmiş kılavuzlara göre yapılması önerilmektedir.
- VIII) Hastalığın klinik tablosuna (fenotiplerine) bakılmaksızın tüm MIS-C hastaları koroner arter anevrizmaları için risk altında olduğundan, tüm hastalara düşük doz (3-5 mg/kg, maksimum 100 mg) asetil salisilik asitin en az 4-6 hafta koroner anormallikleri ekarte edilene kadar verilmesinin mantıklı olacağı belirtilmektedir.

COVID-19 pandemisinin ilk dalgasının başlangıcından yaklaşık üç ay sonra kliniğimizde de MIS-C tanılı vakalar izlenmeye başlanmıştır ve hastaların tanı ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım ile sürdürülmektedir. Sunduğumuz rehberlerin önerilerine benzer şekilde basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Başlangıçta IVIG (2gr/kg/gün, maksimum 100gr/gün) ve metilprednizolon 1-2mg/kg/gün (şok ve organ yetmezliği olan hastalarda 10-30mg/kg/gün, maksimum 1gr [yüksek doz]) başlanmaktadır. MIS-C tanılı hastaya klinik durumuna ve/veya bu tedaviye yanıtına göre ek olarak anakinra 2-3 mg/kg her 12 saatte bir SC yolla (maksimum 100 mg/doz, toplam 4-6 mg/kg/gün) verilmektedir. Klinik iyileşme durumuna göre multidisipliner yaklaşımla anakinranın dozu ve süresi belirlenmektedir. Öneriler doğrultusunda antikoagülan/antiplatelet tedavisi yapılmaktadır. Sunulan rehber önerilerinden farklı olarak antiviral etkinlik için ailelerden onam alındığı takdirde favipiravir de başlanmaktadır. Favipiravir dozu hastanın yaş ve kilosuna göre ayarlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;26:100527.
2. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: An international survey. *Pediatrics* 2021;147:e2020024554.
3. Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, et al. Addition of corticosteroids to immunoglobulins is associated with recovery of cardiac function in multi-inflammatory syndrome in children. *Circulation* 2020;142:2282-2284.
4. Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute hepatitis is a prominent presentation of the multisystem inflammatory syndrome in children: A single-center report. *Hepatology* 2020;72:1522-1527.
5. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr* 2020;224:141-145.
6. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020;26:1701–1707.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) (May 14, 2020). [https:// emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp](https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp). (Erişim 10 Aralık 2021)
8. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020;183:968–981.
9. Dasgupta K, De P, Finch SE. The present state of understanding of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection - A comprehensive review of the current literature. *S D Med.* 2020;73:510-519
10. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:669–677.
11. DeBiasi RL. Immunotherapy for MIS-C - IVIG, Glucocorticoids, and biologics. *N Engl J Med* 2021;385:74-75.
12. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020;130:5967–5975.
13. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383:347–358.
14. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334–346.

15. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021;325:1074-1087.
16. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
17. Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;49:148-152.
18. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020;183:982-995.
19. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:e5]. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:133-141.
20. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:e13-e29.
21. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:340-346.
22. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130:5942-5950.
23. Licciardi F, Baldini L, Dellepiane M, et al. MIS-C treatment: Is IVIG always necessary? *Front Pediatr* 2021;9:753123.
24. Martinez OM, Bridges ND, Goldmuntz E, Pascual V. The immune roadmap for understanding multi-system inflammatory syndrome in children: opportunities and challenges. *Nat Med* 2020;26:1819-1824.
25. Matic KM. SARS-CoV-2 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2021;51:101000.
26. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, et al; BATS Consortium. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med* 2021;385:11-22.
27. Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean [published correction appears in *Clin Rheumatol* 2021;40:2523]. *Clin Rheumatol* 2021;40:3227-3237.
28. Panda PK, Sharawat IK, Natarajan V, Bhakat R, Panda P, Dawman L. COVID-19 treatment in children: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care* 2021;10:3292-3302.

29. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review [published correction appears in J Pediatr Rehabil Med 2021;14:137]. *J Pediatr Rehabil Med* 2020;13:301-316.
30. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-57.
31. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (May 1, 2020). <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> (Erişim 10 Aralık 2021)
32. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, et al; PIMS-TS working group of the Interest Group for Pediatric Neonatal Intensive Care (IGPNI) of the Swiss Society of Intensive Care and the Pediatric Infectious Diseases Group Switzerland (PIGS). Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr* 2021;9:667507.
33. Schlapbach LJ. Paediatric sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:497-504.
34. Shields K, Atlas K, Farber JS, Lebet R. CE: Multisystem inflammatory syndrome in children: A review. *Am J Nurs* 2021;121:26-37.
35. Son MBF, Gauvreau K, Ma L, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics* 2009;124:1-8.
36. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, et al; Overcoming COVID-19 Investigators. Multisystem inflammatory syndrome in children - initial therapy and outcomes. *N Engl J Med* 2021;385:23-34.
37. Suratannon N, Dik W A, Chatchatee P, Hagen PM. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:170-177.
38. Toraih EA, Hussein M., Elshazli RM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2021; 17: 141-151.
39. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. *J Emerg Med* 2021;S0736-4679(21)00652.
40. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020;46(Suppl 1):10-67.
41. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (May 15, 2020). <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. (Erişim 10 Aralık 2021)
42. Young TK, Shaw KS, Shah JK, et al. Mucocutaneous manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2021;157:207-212.

ÇOCUK HASTALARDA COVID-19 TEDAVİSİ

Dr. Pembe Derin OYGAR*, Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ**

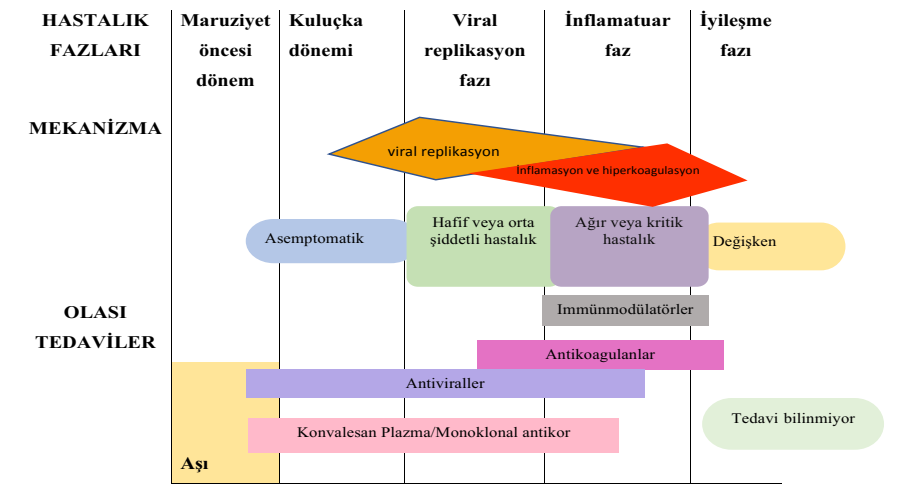
Aralık 2019’da Çin Halk Cumhuriyeti’nde başlayıp kısa sürede yüzyılın en zorlayıcı hastalığı olup pandemiye dönüşen SARS-CoV-2’nin neden olduğu COVID-19 hastalığı asemptomatik hastalıktan ölüme kadar değişen klinik bulgulara neden olabilmektedir. Klinik bulguların virüsün neden olduğu inflamasyon yanıtına ikincil olduğu, inflamasyon yanıtında disregülasyon ve sonucunda ortaya çıkan abartılı immün yanıtın, çoklu organ yetmezliği ve tromboembolik komplikasyonlara yol açtığı düşünülmektedir. Yeni bir hastalık olması nedeniyle önceden bilinen ve yerleşmiş tedavisi bulunmamakta tedavi önerileri çoğunlukla son iki yılda yayınlanan ve her geçen gün sayısı artan klinik çalışmalara dayanmaktadır. Randomize kontrollü çalışma sonuçları ise Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanmakta ve tedaviler bu çalışma sonuçlarıyla güncellenmektedir. Bununla birlikte çoğu ülkenin ulusal tedavi rehberleri bulunmakta, alternatif tedavi yöntemleri öne sürülmektedir. Ülkemizde pandeminin başlangıcından itibaren T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu COVID-19 Tanı, Tedavi ve İzlemiyle ilgili rehber yayınlanmaktadır.

COVID-19 tedavisi hastalık şiddetine göre belirlenmektedir. Farklı rehber ve çalışmalarda değişiklikler olmakla birlikte COVID-19 şiddetinin evrelemesi hastanın klinik bulguları temel alınarak yapılmaktadır. *Asemptomatik* veya belirtisi öncesi dönem, semptomların eşlik etmediği hızlı antijen veya Polimeraz Zincir Reaksiyon (PZR) sonucu pozitif olan hastalar olarak tanımlanmaktadır. *Hafif hastalık* klinik veya radyolojik olarak alt solunum yolu hastalığına

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ait kanıt olmaksızın semptomların olması şeklinde tanımlanırken, *orta şiddetli hastalık* ise alt solunum yollarının tutulduğu ancak oda havasında oksijen satürasyonun $\geq 94\%$ olduğu klinik durum olarak tanımlanmaktadır. *Ağır hastalık*, alt solunum yolu tutulumu ile oda havasında oksijen satürasyonun $<94\%$ 'ün altında olması veya solunum sıkıntısının diğer bulgularının olması şeklinde tanımlanır. *Kritik hastalık*, solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği klinik durumdur. Hastanın hastalık evresinin yanında hastanede veya ayaktan tedavi alma durumu da rehberlerde belirtilmektedir. Bununla birlikte gözlemsel klinik çalışmalar COVID-19'un çeşitli fazları olduğunu ve önerilen tedavilerin zamanlamasının önemli olduğunu belirtmektedir. Hastalığın virüse maruz kalmadan önce, kuluçka süresi sonrasında gelişen erken viral fazı olduğu ve bu dönemde görülen semptomların viral replikasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı kişilerde bu fazdan sonra hiperinflamatuar süreç gelişmekte ve hastanın immün yanıtının hastalığın ilerleyici patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Üçüncü faz ise hastalık şiddetinden bağımsız olarak bazı hastalarda uzamış bir faz olarak COVID-19 sonrası akut gelişen semptomlar olarak tanımlanmaktadır (Şekil I). Tedavi zamanlanmasının bu fazlar akılda tutularak yapılması önerilmektedir. Erken dönemde antivirallerin etkili olacağı, daha ileri dönem hastalarda ise immünsupresif/antinflamatuar ilaçların etkili olacağı düşünülmektedir.



Şekil I. Tahmini enfeksiyon fazları.

(Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate COVID-19. N Engl J Med. 2020;383(18):1757–66. doi:10.1056/NEJMcP2009249.)

Pandemi başlangıcından itibaren COVID-19 çocuklarda erişkinlere oranla daha hafif seyir göstermekte, azımsanmayacak sayıda çocukta hastalık asemptomatik olarak geçirilebilmektedir. Bu nedenle birçok çocuk hastaya spesifik bir COVID-19 tedavisi gerekli olmamaktadır. Ancak alta yatan nörolojik hastalıklar, Down Sendromu ve diğer genetik hastalıklar, büyüme gelişme geriliği, obezite, kronik kardiyo-pulmoner hastalıklar, edinsel veya konjenital immün yetmezlik/baskılanma durumları çocuk hastalarda ağır hastalık gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Yine ergenlerde ağır hastalık geçirme olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. COVID-19'a bağlı hastane yatışlarının 2 yaş altı çocuk hastalarda daha yüksek olduğunun rapor edildiği çalışmalar mevcuttur. Çocuklarda COVID-19 patogenezi ve hastalık spektrumunu ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Çocuk hastalarda COVID-19 tedavisi ile ilgili yapılan kontrollü-plasebo çalışmaları bulunmamakta, gözlemsel klinik çalışmalar ise sınırlı sayıda olup, COVID-19 tedavisi önerileri erişkin çalışmalarına dayanmaktadır. Çoğu çocukta hastalığın hafif ve orta şiddette seyredeceği ve ağır hastalığa ilerlemeyeceği düşünülmekte ve destek tedavisinin yeterli olacağı savunulmaktadır. Tedavinin olası yarar ve zararları göz önünde bulundurularak, hastanın yaşı, hastalık derecesi, risk faktörlerinin varlığı değerlendirilerek en uygun tedavinin seçilmesi önerilmektedir.

COVID-19 tedavisi halen devam eden pandemi sürecinde yapılan plasebo kontrollü, gözlemsel klinik çalışmalara dayanmakta, süreç devam ettikçe güncellenmekte, tedavi konusunda her gün yeni bir çalışma yayınlanmaktadır. Çocuk hastalarda yapılan ilaç çalışmaları sınırlı olup devam etmektedir.

Bu bölümde pandemi süresince tedavide etkinlikleri gündeme gelmiş, acil kullanım onayı almış tedavi seçenekleri yanında etkinlik çalışmaları devam eden tedaviler de özetlenmiştir.

Antiviraller

Remdesivir (Valcury)

Adenozin anoloğu bir nükleotid ön ilaç olan Remdesivir, RNA-bağımlı RNA polimeraza bağlanarak RNA transkripsiyonunu engeller. Remdesivir'in SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, Middle ve Eastern respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) gibi RNA virüslerine karşı etkili olduğu rapor edilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı erken dönemde

etkili olduğu gösterilmiştir. Mayıs 2020’de Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) Remdesivir’in kullanıma SIMPLE-Severe ve ACTT-1 çalışma sonuçlarına dayanarak ‘Acil Kullanım İzni’ vermiştir. İlk izne göre Remdesivir’in ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg olan hastanede yatışı gereken çocuk hastalarda kullanılması önerilmekteyken sonradan eklenen ek izinle hastane yatışı gereken 3,5-40 kg arası veya 12 yaştan küçük $\geq 3,5$ kg hastalarda kullanımına izin verilmiştir. Remdesivir’in ağır hastalık risk faktörleri olan ≥ 12 yaş hastalarda, acil gelişen veya artan oksijen ihtiyacı durumlarında kullanılması önerilmektedir. On altı yaş ve üzeri hastalarda ise risk faktörlerine bakılmaksızın acil gelişen oksijen ihtiyacı veya oksijen ihtiyacında artış olması durumlarında başlanması önerilmektedir. Çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının önerisiyle acil oksijen ihtiyacı gelişen veya oksijen ihtiyacında artış olan her yaşta hastane yatışı gereken çocuk hastaya başlanabileceği de önerilmektedir. Önerilen doz 1. gün 200 mg/kg/gün tek doz intravenöz (iv), izleyen 5-10 gün boyunca 100 mg/kg/gün tek doz iv’dir. Remdesivirin 7 günden uzun hastalık semptomu olan hastalarda hastalık progresyonu ve şiddetini azaltmadığı ne mortaliteye ne de viral klirens etkisi olmadığı ancak en fazla yararı serbest oksijen alan hastalarda sağladığının görülmesi üzerine hastalığın erken döneminde başlanması önerilmektedir. Son çalışmalar tedavi süresinin 10 güne uzatılmasının 5 güne üstünlük sağlamadığını göstermektedir. Remdesivir bulantı gibi gastrointestinal yakınmalara neden olabilirken en önemli yan etkisi INR’yi uzatmadan protrombin zamanını (PZ) uzatması ve transaminaz yüksekliğine neden olmasıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinin tedavi öncesi kontrol edilmesi ve tedavi süresince belli aralıklarla kontrolü önerilmektedir. Alanin transaminaz (ALT) düzeyinin normalin 10 katına yükselmesi veya ALT artışı ile karaciğer inflamasyon belirti veya bulgularının olması durumunda kesilmesi gerekmektedir. Remdesivirin çocuklardaki farmakokinetik çalışmaları devam etmektedir. Küçük çocuk ve yenidoğanlarla ilgili bilgi bulunmamakla birlikte olgu serilerinde Remdesivirin çocuk hastalarda iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

Ocak 2022’de ayaktan izlenen ve ciddi hastalık geçirme riski olan hastalara (≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg çocuklar dahil) üçüncü seçenek olarak başlanması önerilmektedir. Yalnızca parenteral formu olan remdesivirin ayaktan izlenecek hastalarda, infüzyon sonrası, alerjik reaksiyon gelişimi izlemi için bir saatlik gözlem önerilmektedir.

Remdesivir T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ‘COVID-19 (SARS- CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve İzlemi ‘Bilimsel Danışma Kurulu Çalışmasında önerilen ilaçlar arasında yer almamaktadır.

Favipiravir (Avigan)

RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravir ilk kez 2014 yılında osteltamivire yanıtız influenza olgularında denenmiş ve etkili bulunmuştur. Sonrasında Nipa, Ebola virüslerin tedavisinde denenmiştir. ABD’de yapılan çalışmalarda hafif ve orta şiddetli gripte etkili bulunmuş ancak FDA onayı almamıştır. COVID-19 pandemisinde Çin, Japonya, Macaristan, Hindistan, Rusya, Tayland ve ülkemizde kullanılmıştır. Hafif ve orta şiddette hastalıkta hastalık süresini kısalttığına dair yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte beşinci gün viral yükü azaltmadığına ve etkili olmadığını savunan yayınlar da bulunmaktadır. Klinik yarar gösterilememesine rağmen kullanan hastalarda zarar bildirilmiştir. Favipiravir, DSÖ tarafından COVID-19 tedavisinde kullanım amaçlı değerlendirmeye, yeterli ön klinik çalışma bulunmaması gerekçesiyle alınmamıştır. Birleşik Krallık’ta da kullanım onayı bulunmamaktadır. Pandemi boyunca T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı Tedavi ve İzlem Rehberinde yer almakta olan favipiravirin ağır hastalığı olan çocuk hastalarda kullanılması önerilmektedir.

Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid)

Nirmatrelvir ağızdan kullanılabilen bir proteaz inhibitörüdür. Viral replikasyonda gerekli olan MPRO proteazı inhibe eder. İnsanlarda hastalık yapan tüm korona virüslere karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Güçlü bir sitokrom P450(-CYP) 3A inhibitörü olan ritonavir ile verilmektedir. Ritonavir Nirmatrelvir’in hedef dokuda terapötik konsantrasyona ulaşmasını sağlamaktadır. Ancak güçlü bir sitokrom inhibitörü olması nedeniyle birçok ilaç etkileşimi söz konusu olup birlikte kullanım kontra endikasyonu olan veya doz azaltılması gereken ilaçların mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Aralık 2021’de FDA tarafından ciddi hastalık geçirme riski olan, ayaktan hafif ve orta hastalık tanısı alıp hastalığın ilk 5 gününde olan, ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg üzeri hastalara Nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg ağızdan 5 gün şeklinde ilk tercih olarak önerilmektedir.

Klorokin/Hidroksiklorokin ve/veya Azitromisin (Alaren/Plaquenil/Zitromax)

Klorokin 1934 ve analoğu hidroksiklorokin 1946 yıllarından beri kullanımda olan, malarya tedavisinde uzun yıllardır kullanılan, farmokokinetik, farmakodinamik ve yan etkileri iyi bilinen ilaçlardır. Hidroksiklorokin, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Klorokin ve hidroksiklorokin endozomal pH'yı artırarak SARS-CoV-2'nin hücre reseptörüne bağlanmasını engellemektedir. In vitro çalışmalarda klorokin ve hidroksiklorokin SARS-CoV-2 viral genomunun salınımını engellediği gösterilmiştir. Her iki ilacın yine immünmodülatör etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Azitromisinin antiviral ve antiinflamatuvar etkileri bilinmektedir. In vitro çalışmalarda hidroksiklorokin ile kullanıldığında sinerjistik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise hidroksiklorokin veya hidroksiklorokin ve azitromisinin birlikte kullanımının antiviral etkinliği, viral yükü azaltıcı etkisi veya klinik etkinliği gösterilememiştir.

Birleşik Krallıkta yapılan randomize kontrollü RECOVERY çalışması sonuçlarına göre hastanede yatan hastalarda hidroksiklorokin 28 günlük sürede mortaliteyi azaltmadığı, destek tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında hastane yatışlarının daha uzun olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada entübe olmayan hastaların hidroksiklorokin tedavisi altında kötüleşerek entübe olma ve kaybedilme olasılıkları diğer tedavi seçeneklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bundan sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda benzer sonuçlar ortaya konmuş, son Solidarity ve PATEL çalışmaları hidroksiklorokin faydalarının gözlenmemesi üzerine erken sonlandırılmıştır.

Azitromisinin RECOVERY çalışmasında tek başına veya hidroksiklorokin ile kullanımının etkinliği gösterilememiştir.

Hidroksiklorokin kullananlarda QTc uzaması, torsades de pointes, ventriküler aritmi, ani ölüm en sık bildirilen yan etkilerdir. Azitromisin de QTc'yi uzatan ilaçlardandır. Birlikte kullanım durumlarında COVID-19 hastalarında QTc uzaması ve kardiyak yan etkiler daha fazla bildirilmiştir. Bu bulgular sonucunda birçok ülke ve rehberde klorokin/hidroksiklorokin ve/veya azitromisin tedavilerinin, yatan veya ayakta hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Haziran 2020'de acil kullanım onayı (EUA)

iptal edilen hidroksiklorokin ülkemizde 7 Mayıs 2021’de T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ‘COVID-19 (SARS- CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve İzlemi ‘Bilimsel Danışma Kurulu Çalışmasında önerilen ilaçlardan çıkarılmıştır.

Ritonavir/Lopinavir (Kaletra)

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan ritonavir/lopinavir pandeminin erken döneminde antiviral olarak kullanılmıştır. SARS-CoV-2’nin poliproteinlerinin RNA-bağımlı RNA polimeraz ve helikaz enzimlerini yıkan proteazları inhibe ederek viral replikasyonu engeller. Lopinavir/Ritonavirin COVID-19 tedavisinde Birleşik Krallık’ta yapılan RECOVERY ve DSÖ’nün 30 ülkede yürüttüğü randomize kontrollü Solidarity çalışmalarında yararlı olmadığı gösterilmiştir. Bunun haricinde yapılan bir çalışma da yine bu sonucu desteklemiştir. HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörlerinin in vivo SARS-CoV-2 RNA polimerazı inhibe edecek konsantrasyonlara ulaşmadığı düşünülmekte ve COVID-19 tedavisinde kullanımını önerilmemektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ‘COVID-19 (SARS- CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve İzlemi ‘Bilimsel Danışma Kurulu Çalışmasında önerilen ilaçlar arasından Mayıs 2021’de çıkarılmıştır.

İvermektin

İvermektin birçok ülkede helmintiyazis, onkoserkiyazis ve uyuz tedavisinde kullanım onayı olan antiparaziter bir ilaçtır. İvermektinin hücre kültürlerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu engellediği gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda gösterilen antiviral etkinliğin plazma konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için ivermektin dozunun 100 katı dozda verilmesi gerekmektedir. Hayvan çalışmalarında ivermektinin antiviral etkinliği gösterilememiştir. Ancak ivermektinin hastalık seyrini kısalttığı, IL-6 seviyelerinde azalmaya neden olduğu, viral yükü azalttığı ve mortalitede düşüşe neden olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda hasta sayılarının azlığı, farklı dozlarda ivermektin kullanılmış olması, beraberinde başka ilaçların verilmiş olması, çalışmaların çift kör kontrollü yapılmamış olması ve hastalık evresinin çoğu çalışmada belirtilmemiş olması gibi nedenlerle ivermektinin COVID-19 tedavisinde etkinliği değerlendirilememektedir. Helmintiyazis ve uyuz teda-

visinde 15 kg üzeri çocuklarda kullanımı önerilen ivermektinin COVID-19 tedavisinde kullanımı CDC, DSÖ ve birçok ülke tarafından önerilmemektedir.

Nitazoksanid

Tiazolid grubu geniş spektrumlu antiparaziter bir ilaç olan nitazoksanid kriptosporidium parvum ve giardiyazis tedavisinde 1 yaşından büyük çocuklarda kullanılmaktadır. In vitro influenza, hepatit B ve C virüsü, norovirüs, rotavirüs, Ebola virüs, MERS-CoV, and SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinliği gösterilmiştir. Komplike olmayan influenza enfeksiyon faz 2 çalışması haricinde diğer virüslere karşı antiviral etkinliği in vivo gösterilememiştir. COVID-19 tedavisinde kullanımı CDC, DSÖ ve birçok ülke tarafından önerilmemektedir. Nitazoksanid etkinliği ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalar ABD ve Güney Amerika'da devam etmektedir.

İnterferonlar

İnterferonlar in vivo ve in vitro antiviral etkinlikleri bulunan sitokinlerdir. İnterferon-alfa Hepatit B ve C tedavilerinde kullanılmakta, İnterferon-beta-1 alfa ise çoğu ülkede multipl skleroz ataklarının tedavisinde önerilmektedir. Pandeminin başlangıcında antiviral özelliklerinden dolayı İnterferon-alfa, beta ve lamda erişkin COVID-19 tedavisinde Lopinavir/ritonavir ve hidroksiklorokin ile denenmiş ve fayda sağladıkları gözlenmemiştir. Daha sonra DSÖ'nün Solidarity çalışmasında İnterferon beta-1a'nın kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda dahi yarar sağlamadığı gösterilmiştir. Yine randomize kontrollü bir çalışmada remdesivir ile kullanımında da fayda sağlamadığı sonucu çıkması üzerine kullanımı önerilmemektedir. İnterferon-alfa ve lamda ile yapılan daha küçük kapsamlı çalışmalarda da bu ajanların COVID-19 tedavisinde yararlılığı gösterilememiştir. İnterferonların çocuk hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarında etkileri üzerine yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Pandemi başlangıcından itibaren interferonların çocuk hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Molnupiravir

Molnupiravir ribonükleozid analogu bir ön ilaçtır. Birçok RNA virüsüne karşı etkilidir. SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği gösterilmiştir. RNA bağımlı RNA polimeraz yapısına girererek virüs için ölümcül mutasyonlara neden olarak

etki göstermektedir. İnsan genomuna bağlanıp mutasyona neden olması teorik olarak mümkündür. Kemirgenlerde yapılan in vivo çalışmaların birinde mutasyona neden olduğu saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu çalışmalara dayanarak Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) 5 günlük kullanımda molnupiravirin genetik mutasyona neden olmayacağı sonucuna varmış ve acil kullanım onayı vermiştir. Üretici firma ilacı kullananlarda SARS-CoV-2’de ortaya çıkan mutasyonları olası varyant gelişimine karşı izlemekle yükümlü tutulmuştur.

Molnupiravir günde iki kez 800 mg ağızdan 5 gün boyunca ayaktan izlenmesi uygun olan, ağır hastalık gelişimi yüksek, 18 yaş üstü, hafif-orta şiddette hastalığı olan ve önerilen diğer tedavileri (öneri sırasına göre: nirmatrelvir/ritonavir, sotrovimab, remdesivir) alamayan hastalara önermektedir.

Antikoagülanlar

SARS-CoV-2 inflamasyon yanında tromboz gelişmesine de yatkınlık yaratmaktadır. COVID-19 hastalarında fibrinojen ve fibrinojen yıkım ürünlerinde artış tromboza yatkınlığı desteklemekte, bazı çalışmalarda bu değerlerde artış kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda yatarak izlenen ve COVID-19 tedavisi alması gereken erişkin hastalarda trombositopeni gibi kontra endike bir durum olmaması durumunda, düşük moleküler ağırlıklı heparin ile koruyucu tedavi başlanması, tromboemboli şüphe veya kanıtı olması durumunda tedavi dozuna geçilmesi önerilmektedir. Çocuk hastalarda ise diğer tromboemboli endikasyonlarına göre koruyucu tedavi başlanması önerilmektedir. Ayaktan izlenen hastalara sadece COVID-19’a yönelik antikoagülan veya antiagregan tedavi önerilmemektedir. Taburculukta antikoagülan veya antiagregan tedavinin kesilmesi önerilirken tromboemboli riski yüksek, mutlak endikasyonu olan, kanama ihtimali düşük hastalarda yakın kontrol ile kullanılabileceği belirtilmektedir. COVID-19 hastalarında rutin alt ekstremitte ultrasonografisi önerilmemektedir.

İmmünmodülatörler

Kolşisin

Kolşisin, Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan perikardit tedavisinde kullanılan, son yıllarda koroner arter hastalığı olanlarda kardiyak olayları azaltıcı etkisi

gösterilmiş, antiinflamatuvar özelliği olan ve immün sistemi baskılama kapasitesi sınırlı bir ilaç olup pandemi başlangıcında COVID-19 tedavisinde kullanılmıştır. Nötrofil kemotaksisini azaltarak, inflamasyonu baskılamasının yanında IL-1 beta 3 gibi sitokin üretimini de azaltarak etki gösterir. COVID-19'un erken dönemlerinde antiinflamatuvar etkisinin fayda sağlayacağı düşünülmüştür.

COLCORONA ve RECOVERY kolşisinin etkinliği üzerine yürütülmüş plasebo kontrollü en büyük iki çalışma olup yatan veya ayaktan hastalarda genel bakım tedavisi ile karşılaştırıldığına etkili bulunmamış ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri [National Institutes of Health (NIH)] ve DSÖ önerilerinden çıkarılmıştır. COLCORONA tedavisi kolşisinin yararlılığı görülmediği için erken sonlandırılmıştır.

Kolşisin çocuk hastalarda periyodik ateş sendromu ve otoinflamatuvar durumlarda sık kullanılan, güvenli bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda kolşisinin COVID-19 tedavisinde etkileri ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamakta, etkinliği bilinmemektedir.

Kortikosteroidler

Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada (DSÖ, coDEX, RECOVERY) sistemik steroidlerin oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında klinik düzelleme ve mortalite üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Sistemik inflamasyon yanıtını baskılayıp akciğer ve organ hasarını önledikleri düşünülmektedir. Bununla birlikte oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda yararları gösterilememiştir. Ayaktan hastalarda yan etkileri (hiperglisemi, nöropsikiyatrik yan etkiler, sekonder enfeksiyonlar) izlemi güçlüğü nedeniyle önerilmemektedir. Küçük kapsamlı çalışmalarda hidrokortizon, prednizolon ve metil- prednizolonun etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda deksametazon kullanılmıştır ancak deksametazonun bulunmadığı veya uygulanmadığı durumlarda 6 mg/kg deksametazon veya eşdeğeri hidrokortizon, metilprednizolon ve prednizolon kullanımı önerilmektedir.

Çocuklarda deksametazon veya diğer kortikosteroidlerin COVID-19 tedavisinde etkinlik ve güvenlik çalışmaları bulunmamaktadır. Kortikosteroidlerin, yüksek akımlı oksijen, non-invazif ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membranöz oksijenasyon (ECMO) desteği alan çocuk

hastalara verilmesi önerilmektedir. Serbest akımlı oksijen alan çocuklara rutin steroid başlanması önerilmemekte, hasta bazlı karar verilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. Ağır immün baskılı çocuk hastalarda steroidler yararların risklerden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır. COVID-19 tedavisinde çocuk hastalar için önerilen deksametazon dozu 0,15 mg/kg/gün (maksimum 6 mg/g) tek doz şeklindedir. Tedavi süresinin 10 günden uzun sürmemesi önerilmektedir.

İnhaler steroidler COVID-19 tedavisinde direkt akciğer dokusu üzerinde anti-inflamatuar etki gösterdiklerinden potansiyel tedavi ajanları olarak düşünülmüşlerdir. Bununla birlikte bazı inhaler steroidlerin SARS-CoV-2 replikasyonunu azalttığı, reseptör ekspresyonunu azaltarak virüsün hücre içine girişini engelledikleri gösterilmiştir. Ayaktan izlenen hafif seyirli erişkin hastalarda kullanımı ile ilgili yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda (PRINCIPLE, STOIC) progresyon gösterecek hastaların dahil edilmemesi nedeniyle yararlı oldukları sonucuna varılamamıştır.

Çocuk hastalarda yapılmış inhaler steroidlerin etkinlik çalışmaları bulunmamaktadır. Rutin kullanımları önerilmemektedir.

Granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF) inhibitörleri

Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF) miyelopoietik büyüme faktörü olup immün aracılı hastalıklarda önemli rol oynayan bir pro-inflamatuar sitokindir. T hücre, makrofajlar, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, endoteliyal hücreler ve fibroblastlardan salgılanarak makrofaj regülasyonunda rol almaktadırlar. Makrofajların uyarılması sonucu doku hasarına neden olarak inflamasyon gelişiminde rol oynamaktadır. COVID-19 pnömonisinin patogenezinde diğer sitokinlerle birlikte GMCSF'in önemli rol aldığı düşünülmektedir. GMCSF inhibitörlerinden gimsilumab, lenzilumab, namilumab and otilimab direkt GMCSF'nin hücre reseptörüne bağlanmasını engellerken, mavrilimumab reseptörünün alfa alt ünitesine bağlanarak hücre içi sinyal iletimini engelleyerek etki göstermektedir. Bu ajanların COVID-19 tedavisinde etkili olabilecekleri düşünülmektedir. SARS-CoV-2 pnömoni tedavisinde lenzilumab çift kör plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalarda denenmiş ve ventilatörsüz hayatta kalımda belirgin faydaları gösterilmiştir. Otilimab ile yapılan daha geniş çift kör plasebo kontrollü randomize klinik

çalışmada ise hayatta kalım ve solunum yetmezliği durumlarında ilk sonuçlara göre yararlı olduğu gösterilememiştir. Bununla birlikte otoantikor oluşumu, pulmoner proteinozis ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkiler gözlenmiştir. GMCSF inhibitörleri FDA tarafından onaylanmamış olup klinik çalışmaya dahil olan gönüllüler haricinde henüz COVID-19 tedavisinde kullanılmamaktadır.

İntravenöz immünglobulin G (IVIG)

Mevcut IVIG preparatları içerisinde yüksek konsantrasyonda nötralizan SARS-CoV-2 antikoru olup olmadığı plazma vericilerinde geçirilmiş enfeksiyon doğrulaması yapılmadığı için bilinmemektedir. IVIG içerisinde bulunan kan bileşenlerinin immünmodülatör etkileri bilinmekle birlikte, COVID-19’da aynı derecede etki gösterecekleri teorik olarak mümkün olsa bilse hastalarda gerçek etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle CDC ve DSÖ COVID-19 tedavisinde IVIG kullanımını klinik çalışmalar haricinde önermemektedir. Bununla birlikte COVID-19 hastalığı seyrinde IVIG kullanımı uygun endikasyonlarda önerilmektedir.

İnterlökin 1 (IL-1) inhibitörleri

IL-1’in COVID-19 hastalarında epiteliyal hasara bağlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. IL-1’in yükselmesi diğer immün hücreleri uyarıp daha fazla sitokin salgılanmasına neden olup inflamasyonu arttırmaktadır. IL-1 reseptörü (anakinra) veya IL-1 sinyalini (kanakinumab) inhibe eden ilaçların inflamasyonu azaltacağı düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında yapılan çalışmaların bir kısmında anakinra faydalı bulunmasına rağmen , kanakinumabın yarar sağlamadığı görülmüştür. CDC, anakinra ile olumlu veya olumsuz öneride bulunmazken kanakinumabın kullanımını önermemektedir. Çocuk hastalarda makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve MIS-C’de kullanılan anakinranın COVID-19 çocuk hasta tedavisinde yeterli veri olmaması nedeniyle multidisipliner değerlendirme ile uygulanması önerilmektedir.

İnterlökin 6 (IL-6) inhibitörleri

IL-6, lenfosit, monosit ve fibroblastlar tarafından salgılanan bir ön sitokindir. COVID-19 ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtta ve hipoksik solunum yetmezliğinde salınımı artmaktadır. IL-6 artışının engellemesinin hastalık süre ve ağırlı-

ğını azaltacağı düşünülmektedir. FDA tarafından onaylanan iki tür IL-6 inhibitörü bulunmaktadır: IL-6 reseptör blokörleri olan monoklonal antikorlar (sarilumab ve tocilizumab) ve IL-6 blokörü olan monoklonal antikorlar (siltuximab).

Yapılan çalışmalarda DSÖ ve CDC hastanede yatan ve oksijen ihtiyacı olan erişkin hastalarda sarilumab ve tocilizumab kullanımını önerirken siltuximab kullanımını klinik çalışmalar dışında önermemektedir. Çocuklarda yapılmış sistemik çalışmalar olmaması nedeniyle sarilumab ve tocilizumab tedavilerinin COVID-19 çocuk hastaların tedavisinde kullanımıyla ilgili olumlu veya olumsuz öneri yapılmamıştır.

Janus Kinaz (JAK) ve Bruton Tirozin Kinaz (BTK) İnhibitörleri

Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri (Baricitinib, Tofacitinib, Ruxolitinib)

Janus Kinaz (JAK) inhibitörleri STAT (signal transducer and activator of transcription) proteinlerinin fosforilasyonunu engellerler. Bu proteinler hücrelerin sinyal, büyüme ve hayatta kalma gibi önemli işlevlerinde görev almaktadır. COVID-19 tedavisinde sinyal proteinlerinin inhibe edilerek immün aktivasyonu ve inflamasyonu (özellikle IL-6 salınımını) engellemek amacıyla tedavide denenmişlerdir. Bunun yanında JAK inhibitörlerinin (özellikle Baricitinib) viral endositozu engelleyerek direkt antiviral etki gösterdiği de düşünülmektedir. FDA, Baricitinib'e COVID-19 nedeniyle hastanede yatan, oksijen, mekanik ventilasyon veya ECMO desteği ihtiyacı olan erişkin ve ≥ 2 yaş çocuk hastalarda kullanılması için acil kullanım onayı verilmiştir. STOP-COVID çalışmasında Tofacitinib'in erişkin hastalarda solunum yetmezliği ve ölümü azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, Tofacitinib'in çocuk hastalarda COVID-19 üzerine etkileri ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Aynı şekilde Baricitinib'in de çocuk COVID-19 hastalarında etkinlik ve güvenlik çalışmaları bulunmamaktadır. CDC ve DSÖ, Baricitinib'in çocuk hastalarda kullanımı ile ilgili olumlu veya olumsuz öneride bulunulmamaktadır.

Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörleri (Acalabrutinib, Ibrutinib, Zanubrutinib)

Bruton Tirozin Kinaz (BTK), B hücre reseptörü ve sitokin reseptörlerinin sinyal molekülüdür. BTK inhibitörlerinin, COVID-19'da B hücre ve sitokinler

üzerinden inflamasyonu baskılayacağı düşünülmektedir. Çocuk hastalarda etkinlik ve güvenlik çalışmaları bulunmadığından CDC tarafından kullanımı önerilmemektedir.

Konvalesan Plazma ve Monoklonal Antikorlar

Konvalesan plazma

COVID-19 geçiren kişilerden toplanan plazmanın SARS-CoV-2'ye karşı anti-kor içermesi ve viral replikasyonu baskılaması beklenmektedir. Buradan yola çıkılarak konvalesan plazmanın COVID-19 tedavisinde kullanımı gündeme gelmiş FDA tarafından Ağustos 2020'de, ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2020'de uygulanması onaylanmıştır. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı tarafından tedarik ve kullanım kılavuzu en son Ekim 2020'de yayınlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde retrospektif olarak yürütülen çalışmalarda yüksek titreli plazmanın düşük titreli plazma ile karşılaştırıldığında hastanede yatan hastalarda ölüm oranlarını azalttığına gösterilmesi üzerine Şubat 2021'de FDA konvalesan plazma acil kullanım onayını sadece yüksek titreli plazma olacak şekilde hastaneye yatış gereken, hastalığın erken evresinde olan ve/veya humoral immün yetmezliği olan hastalarla sınırlandırmıştır. Daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda (RECOVERY,¹³ CONCOR-1,¹⁴ ve REMAP-CAP¹⁵) konvalesan plazmanın hastanede yatan COVID-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi azaltma, hastalık kötüleşmesini yavaşlatma ve entübasyonu engelleme açısından yararı gösterilememiş ve her üç çalışma da erken sonlandırılmıştır. CONCOR-1 çalışmasında konvalesan plazma alan grupta standart bakım verilen gruba göre mortalite ve ciddi yan etkiler daha yüksek bulunmuştur. REMAP-CAP çalışmasında ise hastalığın 7. gününden sonra verilen konvalesan plazmanın olası zararları olduğu gösterilmiştir. Ayaktan izlenen ve ağır hastalık geçirmek için en az bir risk faktörü olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda da konvalesan plazmanın yararları gösterilememiş ve bu çalışmalar da erken sonlandırılmışlardır.

REMAP-CAP çalışmasında immün yetmezliği olan (yakın zamanda kemo-terapi veya radyoterapi alma, yüksek doz veya uzun süreli steroid kullanımı veya immün baskılayıcı hastalığı olma) ve hepsi kritik hastalığa sahip 126 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında ista-

tistiksel olarak anlamlı olmasa da hayatta kalım oranları daha yüksek bulunmuştur. İmmün sistemi baskılı hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonun uzun sürdüğü ve viral replikasyonun üç aya kadar uzayabildiği bilinmektedir. Tek veya seri olgularda ve retrospektif olgu-kontrollü bir çalışmada konvalesan plazmanın primer veya sekonder humoral immün yetmezlikli (agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik, hematolojik malignite, solid organ nakli, vb.) hastalarda olası faydası olabileceği belirtilmektedir. Ancak yeterli kanıt olmadığı için immün yetmezlikli hastalarda CDC olumlu veya olumsuz öneri yapmazken, humoral immün yetmezliği olmayan hastalarda kullanımını önermemektedir.

Konvalesan plazmanın çocuklarda yapılmış etkinlik ve güvenlik çalışmaları bulunmamaktadır. Yayınlanmış makaleler olgu sunumları olup devam eden az sayıda klinik çalışma vardır. Konvalesan plazmanın immün yetmezliği olmayan çocuk hastalara kullanımı önerilmemektedir. İmmün yetmezliği bulunan çocuklarda ise acil kullanım onayı kriterlerini sağlaması şartıyla olgu bazlı değerlendirilerek uygulanması önerilmektedir. Ülkemizde

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı tarafından yayınlanan İmmün (konvalesan) Plazma Tedarik ve Kullanım Kılavuzu'na göre immün plazma tedavisinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili yeterli veri bulunmaması nedeniyle 18 yaş altında kullanımı önerilmemektedir.

SARS-CoV-2 monoklonal antikorları (Mab)

Aşılama COVID-19'dan korunmada en etkili yöntemdir ve önleyici tedavide ilk seçenek olmalıdır. Ancak bazı kişilerde aşı ile yeterli immün yanıt sağlanamayabilir. Bazı kişilerde ise gelişen ciddi yan etkilerden dolayı aşılamayı tamamlanamayabilir. Yeterli immün yanıt oluşturamayacak bu grup hastalar için SARS-CoV-2'nin spike proteinine karşı bazı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Monoklonal antikorlarla, immün yetmezliği nedeniyle veya immün baskılanma sonucu optimal aşı yanıtı oluşturamayan veya ciddi yan etkilerden dolayı aşı seması tamamlanamayan ve ağır hastalık geçirme riski olan kişilerin virüsle temas öncesi korunmaları amaçlanmaktadır. Monoklonal antikorlar SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilmiş genellikle SARS-CoV-2'nin "spike" proteinin farklı bölgelerini hedef alan, Fc kısımları modifiye edilmiş ve virüs maruziyeti öncesi korumada kişileri altı ay koruması beklenen rekombinant antikorlardır. FDA tarafından hafif orta şiddetli, laboratuvar tanısı olan, has-

tane yatışı gerektirmeyen ancak hastalığı ağır geçirme riski olan COVID-19 hastalarında kullanılmak üzere acil kullanım onayı verilmiş beş monoklonal antikor bulunmaktadır. Bunlar Bamlanivimab+ etesevimab, Casirivimab+ imdevimab, Sotrovimab ve Casirivimab/İmdevimab'dir. Risk grubundaki hastalar acil kullanım onayı altında belirtilmiştir. Buna göre risk grupları:

1. ≥ 65 yaş
2. Obezite (BMI >30)
3. Diyabet
4. Kardiyovasküler hastalıklar (konjenital kalp hastalıkları dahil)
5. Kronik akciğer hastalıkları (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, orta-ağır astım, interstisyel akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, pulmoner hipertansiyon)

Ayrıca aşağıdaki belirtilen durumlarda CDC tarafından riskli olarak kabul edilmektedir.

1. İmmün yetmezlik varlığı veya immün baskılayıcı tedavi kullanmak
2. Kilolu hastalar (BMI 25-30)
3. Kronik böbrek hastalığı
4. Gebelik
5. Orak hücreli anemi
6. Nörogelişimsel anomaliler (örn. serebral palsy)
7. Genetik veya metabolik hastalıklar ve ağır konjenital malformasyonlar
8. Trakeostomi, gastrostomi veya pozitif basınçlı ventilatör desteği gibi medikal teknoloji yardımı ile hayatını sürdüren hastalar
9. <1 yaş hastalar.

Çocuk hastalarda monoklonal antikor kullanımı ile ilgili çalışma bulunmadığından risk grubunda bulunan ≥ 16 yaş hastalara çocuk enfeksiyon hastalıkları uzman onayı alınarak Bamlanivimab+Etesevimab veya Casirivimab+İmdevimab tedavilerinin başlanabileceği önerilmektedir. 12 yaş altında çocuklarda (yenidoğan dönemi dahil) kullanılabilen tek monoklonal antikor Bamlanivimab+Etesevimab'dır. Ancak Omicron varyantına karşı etkili olmamaları ne-

deniyle kullanımları önerilmemektedir. Omicron varyantına karşı etkili olduğu düşünülen Sotrovimab ve Casirivimab+ İmdevimab haricinde monoklonal antikor kullanımı önerilmemektedir.

Diğer Tedaviler

COVID-19 tedavisinde vitamin D, vitamin C ve çinko gibi destek tedavilerinin faydalı olabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. Pandemi sürecinde destek tedavisinde gündeme gelmişlerdir.

Vitamin C

Vitamin C, antioksidan ve serbest radikal tutucu etkileri nedeniyle antiinflamatuvar özelliği bilinen, hücrel immüniteyi destekleyen, vasküler bütünlüğün korunmasında görev alan ve endojen katekolaminlerin kofaktörü olan suda çözünebilen bir vitamindir. Bu özelliklerinden dolayı oksidatif stresin arttığı ağır enfeksiyon ve sepsis gibi kritik hastalıklarda faydalı olabileceği düşünülmektedir. COVID-19’da sepsis ve ağır akut solunum yetmezliği gelişebileceği için tedavide rolü gündeme gelmiştir. Ayaktan izlenen hastalarda vitamin C ile yapılan küçük gözlemsel çalışmalarda, standart tedavi ile karşılaştırıldığında yakınmaların azalmasında anlamlı fark bulunmamış, vitamin C alan grupta gastrointestinal yakınmaların daha fazla olduğu saptanmıştır. CDC ve DSÖ ayaktan izlenen hafif-orta şiddetli hastalıkta vitamin C desteği önermemektedir. Ağır ve kritik hastalarda, Çin Halk Cumhuriyeti’nde yapılan pilot çalışmada kritik hastalara intravenöz vitamin C verilmesinin mortalite, mekanik ventilatörde kalma süresi veya ortalama SOFA (sequential organ failure assessment) skorları üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte intravenöz vitamin C alan grupta oksijenizasyonun daha iyi olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalarında vitamin C ile yapılmış, kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Sepsis ve akut ağır solunum yetmezliğinde etkili ve güvenilir olmaları nedeniyle CDC ağır ve kritik hastalarda vitamin C kullanımı ile ilgili olumlu veya olumsuz öneride bulunmamaktadır.

Vitamin D

Vitamin D kemik ve mineral metabolizmasında önemli bir faktördür. Bununla birlikte immün sistemin B, T ve antijen sunan hücreleri üzerinde reseptörleri

bulunmakta ve bu hücreler aktif vitamin D sentezleyebilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle doğal ve adaptif immün yanıtta modülatör etkileri olduğu düşünülmektedir. Vitamin D eksikliğine yaşlılarda, hipertansif ve obez kişilerde daha sık rastlanmakta ve COVID-19 'un bu kişilerde daha ağır seyrettiği bilinmektedir. Gözlemsel çalışmalarda vitamin D eksikliği olan erişkin ve çocuklarda toplumdan kazanılmış pnömoni sıklığı daha yüksek saptanmıştır. İki meta-analizde vitamin D'nin akut solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte çift kör plasebo kontrollü bir deneysel çalışmada, kritik hastalarda, yüksek doz vitamin D'nin mortalite ve hastanede kalım süresi açısından plasebodan farkı gösterilememiştir. Vitamin D'nin COVID-19 hastalığı üzerine olan etkileri konusunda deneysel çalışmalar devam etmektedir. Vitamin D'ye bağlı hiperkalsemi ve nefrokalsinoz gibi yan etkiler gelişebilmektedir. CDC, vitamin D'nin COVID-19 tedavisinde kullanımına olumlu veya olumsuz bir öneride bulunmamaktadır.

Çinko

Artmış hücre içi çinkonun RNA virüs replikasyonunu bozduğu bilinmektedir. İn vitro çalışmalarda klorokin gibi bir iyonofor ile kullanıldığında sitotoksite ve apoptozisi arttırdığı gösterilmiştir. Çinko eksikliğinin COVID-19 hastalığının şiddetine etkileri ve çinko desteği verilmesinin ağır hastalıkta etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çinko eksikliğinin tespit edilmesinin çinkonun nükleik materyal ve protein yapıları içinde de yer almasından dolayı zor olabileceği akılda tutulmalıdır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda çinkonun COVID-19 hastalık sürecini etkilediğine dair kanıt bulunmadığından CDC, DSÖ dahil birçok rehberde önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Erişim 6 şubat 2022)
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. (Erişim 6 şubat 2022)
3. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/Saglik-Bakanligi-COVID-19-rehberi>. (Erişim 6 şubat 2022)
4. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757–1766. doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
5. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, et al. The importance of understanding the stages of COVID-19 in treatment and trials. *AIDS Rev*. 2021;23(1):40–47. doi: 10.24875/AIDSRev.200001261.
6. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: information for pediatric healthcare providers. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>. (Accessed 6 February, 2022)
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
8. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020.
9. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. *J Pediatr*. 2020;223:199-203.e1.
10. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-661.
11. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335.
12. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, et al. Treatment with zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19 patients: a multi-center cohort study. *Res Sq*. 2020;Preprint.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33140042>.
13. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(3):88-94.
14. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, 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;174(9):868-873.

15. Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(7):659–671. doi: 10.1002/phar.2429. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Xu Y, Barauskas O, Kim C, Babusis D, Murakami E, Korniyev D, et al. Off-target in vitro profiling demonstrates that remdesivir is a highly selective antiviral agent. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(2):e02237–e2320. 10.1128/AAC.02237-20.
17. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273–276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32516797>.
18. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0.
19. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827–1837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>.
20. Saikia B, Tang J, Robinson S, et al. Neonates with SARS-CoV-2 infection and pulmonary disease safely treated with remdesivir. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5):e194–e196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33847299>.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42283/0/covid19rehbericocukhastayonetimivedavi06012022. (Erişim 6 Şubat 2022)
22. Pérez-García. A Randomized, Controlled Study on the Safety and Efficacy of Maraviroc and/or Favipiravir vs Currently Used Therapy in Severe COVID-19 Adults. “COMVIVIR” Trial, 2020.
23. Madelain, V. *et al.* Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral Res*. 123, 2015,70–77 .
24. Furuta, Y., Komeno, T. & Nakamura, T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 93(7), 2017,449–463.
25. Udawadia, Z. F. *et al.* Efficacy and safety of Favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int. J. Infect. Dis.*(IJID) 103,2020, 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.142>.
26. Shrestha, D. B. *et al.* Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 17, 141–141. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01412-z> (2020).
27. Hassanipour, S., Arab-Zozani, M., Amani, B. *et al.* The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 11, 11022 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6>

28. World Health Organization. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/informal-consultation-on-the-potential-inclusion-of-favipiravir-in-a-clinical-trial>. (Erişim 6 Şubat 2022)
29. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung SH. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *J Med Chem*. 2016;59(14):6595-6628.
30. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021;374(6575):1586-1593.
31. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
32. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16.
33. Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: what molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
34. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. 2020;585(7826):584-587.
35. Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-2040.
36. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
37. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165-2176.
38. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*. 2020.
39. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418.
40. Recovery Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605-612.
41. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Circulation*. 2020;142(3):303-305.
42. Azithromycin (Zithromax) [package insert]. Food and Drug Administration. 2013.
43. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.

44. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-347.
45. Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020.
46. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2020.
47. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799.
48. Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9).
49. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol.* 2014;30(9):445- 455.
50. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo.* 2020;34(5):3023-3026.
51. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(10):1122-1133.
52. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv.* 2020.
53. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AW, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv.* 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1>
54. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(12):828-830.
55. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* 2014;110:94-103.
56. Jasenosky LD, Cadena C, Mire CE, et al. The FDA-approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits ebola virus. *iScience.* 2019;19:1279-1290.
57. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):609-618.
58. The US National Institutes of Health (NIH) Libraries. <https://clinicaltrials.gov>
59. Alavi Darazam I, Hatami F, Mahdi Rabiei M, et al. An investigation into the beneficial effects of high-dose interferon beta 1-a, compared to low-dose interferon beta 1-a in severe COVID-19: The COVIFERON II randomized controlled trial. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:107916.

60. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, Phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704.
61. Kalil AC, Mehta AK, Patterson TF, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;Published online ahead of print.
62. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. Beta-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis*. 2021;224(3):415-419.
63. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28(9):740-746.
64. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir. 2021.
65. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020.
66. 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.
67. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
68. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-329.
69. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-879.
70. American Society of Hematology. Should DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity vs. prophylactic intensity be used for patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE? 2020.
71. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
72. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD006190.
73. Xia M, Yang X, Qian C. Meta-analysis evaluating the utility of colchicine in secondary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2021;140:33-38.

74. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021 May;80(5):550-557.
75. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):924-932.
76. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med*. 2021.
77. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341.
78. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-1316.
79. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
80. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298-1306.
81. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-1329.
82. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: an open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):303-311.
83. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol*. 2020;95(1).
84. Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):510-519 e515.
85. PRINCIPLE Collaborative Group, Yu L, Bafadhel M, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv*. 2021; Preprint <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>.
86. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;398(10303):843-85.

87. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a Phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-772.
88. Mehta P, Porter JC, Manson JJ, et al. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):822-830.
89. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
90. Lang FM, Lee KM, Tejjaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):507-514.
91. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, et al. GM-CSF Neutralization with lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: a case-cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2382-2394.
92. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e465-e473.
93. Patel J, Beishuizen A, Ruiz XB, et al. A randomized trial of otilimab in severe COVID-19 pneumonia (OSCAR). *medRxiv*. 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.0.14.21255475v1>.
94. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: results from the live-air Phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972949>.
95. Cremer PC, Abbate A, Hudock K, et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e410-e418.
96. Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2014;7(4):127-135.
97. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281.
98. The REMAP-CAP Investigators, Derde LPG. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. *medRxiv*. 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v2>.
99. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, et al. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(3):230-239.

100. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769-777.
101. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-1502. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
102. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-1645.
103. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J.* 2014;462(1):1-13.
104. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393.
105. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400-402.
106. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. 2021.
107. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-415.
108. Food and Drug Administration. EUA of COVID-19 convalescent plasma for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients: fact sheet for health care providers. 2020.
109. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. Nisan 2020, Ankara.
110. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1015-1027.
111. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-618.
112. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2049-2059.
113. Begin P, Callum J, Jamula E, et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med.* 2021;Published online ahead of print. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34504336>.
114. Writing Committee for the Remap-CAP Investigators, Estcourt LJ, Turgeon AF, et al. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(17):1690-1702.

115. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, et al. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;Published online ahead of print. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34407339>.
116. Nussenblatt V, Roder AE, Das S, et al. Year-long COVID-19 infection reveals within-host evolution of SARS-CoV-2 in a patient with B cell depletion. *J Infect Dis*. 2021ç
117. Ferrari S, Caprioli C, Weber A, Rambaldi A, Lussana F. Convalescent hyperimmune plasma for chemoimmunotherapy induced immunodeficiency in COVID-19 patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(6):1490-1496.
118. Hueso T, Pouderoux C, Pere H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020;136(20):2290-2295.
119. Rahman F, Liu STH, Taimur S, et al. Treatment with convalescent plasma in solid organ transplant recipients with COVID-19: Experience at large transplant center in New York City. *Clin Transplant*. 2020;34(12):e14089.
120. Mira E, Yarce OA, Ortega C, et al. Rapid recovery of a SARS-CoV-2-infected X-linked agammaglobulinemia patient after infusion of COVID-19 convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2793-2795.
121. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı. <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/39179/0/COVID-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi>. Erişim 6 Şubat2022. COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. 5 Ekim 2020,Ankara.
122. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2020;868:172889
123. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1454-1460.
124. Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33576820>.
125. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):5.
126. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886.
127. Lu D, Zhang J, Ma C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(4):435-439.
128. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):392-397.
129. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.

130. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520- 1530.
131. National Heart L, Blood Institute PCTN, Ginde AA, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2529-2540.
132. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press; 2011.
133. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.
134. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180.
135. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020;12(4).
136. Thomas S, Patel D, Bittel B. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 Infection: the COVID a to z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576820/>.
137. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest*. 2021;159(1):108-111.

COVID -19 AŞILARI

Dr. Perihan TUNÇDEMİR*, Dr. Mehmet CEYHAN**

Dünya Sağlık Örgütü'nün 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 pandemisi ilan etmesi ile beraber salgının bitmesi ve sosyal, ekonomik ve sağlık kayıplarının önüne geçilmesi için aşı çalışmaları hız kazanmıştır. Bu nedenle dünya genelinde aşı üretimi küresel bir amaç haline gelmiş olup birçok ülke aşı üretimine başlamıştır.

İdeal bir aşı için hedef popülasyonda yüksek etkinlik, yan etkilerinin az veya hiç olmaması, humoral immüniteyi uyarması, gebelerde güvenli olması, ömür boyu bağışıklığı uyarması, tekrar üretilebilmesi, kolay nakliye ve depolanabilmesi, ucuz olması önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Nisan 2020'de pandeminin bir halk sağlığı acili olması nedeniyle COVID-19 aşı geliştirilip kullanıma sunulması için yeni bir yol haritası yayınlanmıştır. (2) Buna göre aşılarda minimal taşıması gereken kriterler: DSÖ Acil Kullanım Listeleme Prosedürü (WHO EUL) ve Acil Kullanım İzni kriterlerine uygun olmalı, salgını azaltacak veya sonlandıracak nitelikte olmalı, gebe ve emziren anneler dahil tüm yaş gruplarını kapsaması istense de en az yetişkin ve yaşlıları kapsamalı; daha yüksek depolama sıcaklıkları ve daha yüksek termostabilite büyük oranda aşı dağıtım ve kullanılabilirliği arttıracığı için önerilse de -60 -70°C de en az 6-12 ay arası raf ömrü olmalı ve 2- 8°C'de en az 2 hafta stabil olmalı; en az 6 ay koruma (normalde 1 yıl önerilir) sağlamalı; aşının yararları yan etkilerinden daha fazla olmalı ve aşı ile ilişkili ciddi yan etki olmamalı; aşının % 70'lik etki göstermesi önerilse de en az % 50 etkinlik göstermeli; düşük ve orta gelirli ülkelerde bile kullanımına izin verebilecek maliyet/doz uygun, hızlı üretime elverişli olmalı.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Amerika Gıda ve İlaç Düzenleme Kuruluşu FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2013 yılında halk sağlığı tehdidi oluşturan hastalıklara karşı geliştirilen ilaçların acil kullanım onayı ile ilgili şartlar yürürlüğe girmiştir. Onay kullanım koşulu, “Etkililik, Kalite ve Güvenlilik Verilerinin Sağlanması Durumunda” olarak belirtilmektedir.

Ayrıca COVID aşıları için bu onay şartı; %50 ve üzerinde etkinlik ve en az 3000 gönüllüde yan etki verisi olarak belirtilmiştir. Aşı üretimi diğer ilaç üretimleri gibi prelinik ve klinik çalışmaların olduğu aşamalardan oluşur.

SARS-CoV-2 genom yapısı yaklaşık 30 kb olup büyük bir virüsdür. 4 farklı yapısal proteini olan virüsün spike (S), zarf (E), membran (M), ve nükleokapsid (N) proteinleri vardır. S proteini reseptöre bağlanmada ve hücre içine girişte rol alır.

Klinik çalışmalar; ileriye dönük insan katılımcıları veya insan gruplarında bir veya daha fazla sağlıkla ilgili müdahalenin sağlık sonuçlarını değerlendiren çalışmalardır. Klinik araştırmalar girişimsel araştırmalar olarak da isimlendirilebilir.

Bu süreç 10 yıldan daha uzun süre sürebilir. Prelinik çalışmalarda laboratuvar ve hayvan deney çalışmaları yer alır. Prelinik çalışmalardan sonra yapılan klinik çalışmalarda ise genellikle gönüllü ve bazen hasta insanlar üzerine yapılan çalışmaları kapsar. Klinik çalışmalar 4 fazdan (evre) oluşmaktadır.

- FAZ 1 (EVRE 1): Klinik araştırmanın ilk aşamasıdır. Hastalığı tedavi etmekten ziyade kullanılacak araştırılan ürünün insanlar tarafından alınmasının güvenli olup olmadığı (örneğin, güvenli bir doz aralığı belirlemek ve yan etkileri belirlemek için) araştırılan aşamadır. Faz 1’de katılımcı kişi sayısı çok küçüktür; yaklaşık 30 kişi olmak üzere 20-80 kişi arasındadır. Genellikle sağlıklı gönüllüleri veya bazen de hastaları içerir.
- FAZ 2 (EVRE 2): Bu fazda potansiyel tedavinin güvenliği ve etkinliği araştırılır. Tedavinin bir durumu tedavi etmek için güvenli ve etkili olup olmayacağını belirlemek için genellikle 100 ile 300 kişi araştırmaya alınır.
- FAZ 3 (EVRE 3): Önceki araştırmalar bir tedavinin güvenli ve aynı zamanda beklenen etki konusunda umut vaat ediyorsa, Faz 3 klinik çalışmalara geçilir. Bunlar, genellikle birkaç yüz ila birkaç binden çok sayıda katılımcıyı içerir. Pandemi gibi bütün dünyayı etkileyen bir durumda örneklem büyüklüğü 30.000- 40.000 olmalıdır. Genellikle farklı hastaneler

ve ülkelerde Faz 3 çalışması yürütülür. Ürünün olumsuz etkileri izlemek ve güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlayacak bilgileri toplamak amaçlanır. Bu denemeler, bir ürünün (ilaç, aşı) güvenli ve etkili olduğunu gösteriyorsa, üreticiler ilaç ruhsatı için başvurabilir. Faz 3 sürecini tamamlayan aşı adaylarının kullanım onayı için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı'na (EMA) başvurulur.

- FAZ 4 (EVRE 4): Pazarlama sonrası ürünün riskleri, faydaları ve optimum kullanımı dahil olmak üzere ek bilgileri tanımlamak için yapılan çalışmalardır. Bu çalışmalar, toplumda onaylanmış müdahalenin etkinliğini izlemek ve yaygın kullanımla ilişkili herhangi bir yan etki açısından bilgi toplamak için tasarlanmıştır. Aşı araştırmalarında klinik araştırmaların benzer süreci izlenir.

Pandemi nedeniyle bu sürece katkı vermek üzere, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 aşılara özel klinik araştırma tasarımı, uygulaması, değerlendirmesi ve takibi için yol gösteren özel bir rehber yayınlamıştır.

COVID-19 aşı üretim çalışmalarında protein subünit, viral vektör (replikasyon replike), DNA, RNA, inaktif virüs, virüs benzeri partikül, replike viral vektör +antijen sunan hücre, non replike viral vektör +antijen sunan hücre, canlı atenué virüs, bakteriyel antijen spor ekspresyon vektör gibi yöntemler kullanılmaktadır.

25 Ocak 2022 tarih itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yaklaşık 341 aşının prelinik (195) ve klinik (146) çalışmaları devam etmektedir.

Klinik fazdaki aşılardan %33 (48) protein subünite, %14 (21) replike olmayan viral vektör, %11 (16) DNA, %14 (21) inaktif virüs, %17 (24) RNA, %3(4) replike olan viral vektör, %4 (6) virüs benzeri partikül, %1 (2) replike olan viral vektör+ antijen sunan hücre; %1 (2) canlı atenué aşı, %1 (1) replike olmayan viral vektör+antijen sunan hücre; %1 (1) bakteriyel antijen spor ekspresyon vektör gibi tekniklerle üretilmişlerdir.

En Çok Kullanılan SARS-CoV-2 Aşıları

Inaktif virüs aşıları: Daha önce kullanılan aşı tekniklerinde biri olan inaktif edilmiş virüs aşıları aslında en etkili aşılarından biridir. Ancak üretim süresinin uzun olması nedeniyle pandemi gibi durumda dezavantaj oluşturmaktadır.

İnaktif virüs aşılı için öncelikle büyük miktarda virülan virüs üretimi yapılır. Sonrasında bu virüsler saflaştırılıp inaktive edilir. İnaktivasyon β -propiolakton (β -PL) formaldehit, gibi kimyasallar veya ışınlama, ısı gibi fiziksel yöntemler bazen de kimyasal ve fiziksel kombinasyonlar olarak yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Virüs vücutta replike olmadığı için enfeksiyon oluşturmaz ancak doz tekrarı gerekir. Ayrıca virüsün tüm yapısını içerdiği için iyi immün yanıt oluşturur. 2°C - 8°C 'de saklanabilir.

SARS-COV-2 inaktive virüs aşısı üretmek için Vero hücre kültüründe virüs üretimi yapıldıktan sonra β -propiolakton (β -PL) ile inaktive edilmiştir.

SARS-COV-2 inaktive virüs aşısı; özellikle virüsün Spike proteinin Spike 1 bölgesindeki reseptör bağlayıcı bölgeye karşı antikor oluşumunu sağlamaktadır.

1. CoronaVac aşısı: Sinovac Biotech Ltd alüminyum ile adjuvanlanmış inaktive aşı geliştiren Çin merkezli bir ilaç şirketidir. Aşığı hazırlamak için, SARS-CoV-2 (CN02 suşu) Afrika yeşil maymun böbrek hücreleri (WHO Vero 10-87 hücreleri) kullanılmıştır. Faz 1 çalışması 22 Mayıs-1 Temmuz 2020 arasında 72 katılımcı ile yapılmıştır.

1. Grup 24 kişilik 3 μg - 12 kişilik plasebo; 2. Grupta 24 kişilik 6 μg ve 12 kişilik plasebo olacak şekilde yapılmıştır. 18-59 yaş arası katılımcılarda yürütülen faz 1 çalışmasından sonra herhangi bir ciddi yan etki görülmemesi üzerine faz 2 çalışması yapılmıştır.

Faz 2 çalışmasında 60 yaş üzeri 100 hastaya 1.5 μg aşı verilirken 18-59 yaş arası 100 kişilik 3 μg , 100 kişilik 6 μg aşı ve 50 kişilik gruba plasebo verilmiş. Faz 1 de kan örnekleri 0, 28 ve 56. Günde alınırken faz 2 de 0 ve 56.günde bakılmıştır. Ciddi yan etki görülmemiş. Faz 1'de 3 μg aşı grubunda serokonverisyon %100 iken 6 μg aşı grubunda ise %95.7 saptanmıştır. Faz 2'de ise 1.5 μg grupta %90.7; 3 μg grupta % 98.0; 6 μg grupta %99.0 saptanmıştır. Plasebo grubunda antikor yanıtı olmamıştır.

CoronaVac aşısının faz 3 çalışması Türkiye, Brezilya, Şili ve Endonezya'da yapılmıştır. CoronaVac aşısının hastalığa karşı koruma etkisini Brezilya'da 50.7% (95% güven aralığı [CI], 35.6 to 62.2), Endonezya'da 65.3%, ve Türkiye'de 83.5% (95% CI, 65.4 to 92.1) saptanmıştır. Şili'de yaklaşık on milyon

kişi üzerinde yapılan faz 4 çalışmasında aşının gerçek etkinliği %65.9 olarak belirlenmiştir.

İnaktif virüs aşılardan CoronaVac ve BBIBP-CorV (Vero Cell; Sinopharm, China National Biotech Group Co, Beijing Institute of Biological Products) faz 4 aşamasındadır.

Diğer faz 3 aşamasında olan inaktif virüs aşılarna örnek: Vero cell (Sinopharm-Çin), SARS-CoV-2 vaccine (Vero cells;Çin), QazCovid-in (Kazakistan), BBV152; Bharat-Hindistan), VLA2001 (Valneva-İngiltere);

TurkoVac aşısının faz 3 çalışması durdurulmuştur.

Viral vektör aşıları: Bir veya daha fazla antijenin modifiye başka bir virüsün kullanılarak sentezlenmesi temeline dayanır. Bu aşılar da ya canlı, replike olan ancak atenu virüs ya da replike olmayan virüs kullanılır. Genellikle adenovirüs (Ad), kızamık virüsü, modifiye Ankara virüsü ya da veziküler stomatit virüsü kullanılır.

Adenovirüslerin kullanıldığı çok değerlikli aşılar çoğu hedef antijenin ekspresyonunu sağlar. Ad tip 5 yaygın olarak kullanılır ve antikor üretimi yanında CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin uyarılmasını da sağlar. Daha önceden viral vektöre karşı var olan immünitenin aşının etkinliğini azalttığı kabul edilse de Ad tip 5 bazlı viral vektör aşılarının immünojenitesi üzerinde çok az etkisi vardır.

Viral vektörler doğal enfeksiyonu taklit ederler ve genelde güçlü immün yanıt oluştururlar. Aşı üretiminde adjuvan kullanılmayabilir. Ama viral vektörlerin genetiği değiştirildiği için yine de dikkatli uygulanmalıdır.

COVID-19 için non replike adenoviral vektör aşılar üretilmiştir.

Adenoviral vektör aşıları ile genellikle insan vücudunda SARS-CoV-2'nin zararsız aynı zamanda immün sistemin uyaran yapısal bir protein olan Spike proteininin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

ChAdOx1-S/AZD1222 (Covishield): Oxford Üniversitesi, İngiliz ilaç firması olan AstraZeneca ile beraber şempanze replike olmayan viral vektör aşısı (VVnr) AZD1222(ChAdOx1)'yi geliştirmiştir. İki üretici firma tarafından üretilen aşı SK Bioscience Co. Ltd tarafından ChAdOx1-S ve Hindistan Serum Enstitüsü, COVISHIELD, ChAdOx1 nCoV-19 Coronavirüs Aşısı adıyla üretilmektedir.

ChAdOx1-S/AZD1222 aşısının faz1/2 aşaması İngiltere’de 18-55 yaşları arasında 1077 katılımcı tek kör randomize çalışma şeklinde yapılmıştır.

Katılımcılar 1:1 şeklinde (her grup için n=543) rastgele ayrıldıktan sonra aşı grubuna 5×10^{10} ChAdOx1 viral partikül dozu ve kontrol grubuna meningo-kok konjugat (MenACWY) aşısı intramüsküler enjeksiyonu tek doz uygulanmıştır.

Ağrı, hassasiyet, yorgunluk ve baş ağrısı gibi hafif yan etkiler saptanmıştır.

25 Mart 2021 tarihinde AstraZeneca tarafından AZD1222 aşısının etkinliği ile ilgili yapılan güncellemede 190 semptomatik vakanın olduğu 32.449 katılımcı ile İngiltere’de yapılan faz 3 çalışmasında AZD1222’nin semptomatik COVID-19 vakalarına karşı %76, kritik hastalar ve hastanede yatan hastalar için %100 semptomatik, 65 yaş ve üstü katılımcılarda %85 etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir.

Faz 4 aşamasında olan aşı 0 ve 28 gün olmak üzere 1-2 doz intramüsküler olarak uygulanmaktadır.

Johnson & Johnson (Ad26.CoV2. S): Ad26.CO2.S AdVac teknolojisi tarafından SARS-COV-2 Spike (S) genlerinin eklendiği replike olamayan insan adenoviral serotip 26 vektördür. Ad26.CoV2. S aşısı Janssen Pharmaceuticals Johnson & Johnson firması tarafından üretilmiştir.

Faz 4 aşamasında olan aşının faz I-IIa klinik deney sonuçları B.1.351 varyantına karşı etkili olduğu saptanmıştır. Aşı yapılan 20 katılımcıda da SARS-CoV-2 orijinal suşu WA1/2020, B.1.1.7, CAL.20C, P.1, and B.1.351 varyantlarına karşı etkinlik göstermiştir. Ancak P.1 ve B.1.351 varyantlarına karşı antikor titresi WA1/2020 suşuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Ad26.CoV2. S aşısına FDA ve DSÖ tarafından acil kullanım izni verilmiştir. Faz 3 çalışmasında aşının etkinliği %66 olarak saptanmıştır.

Şiddetli kritik vakalar için aşıdan 14 gün sonrasında etkinlik %76.7 ve 28 gün sonrasında ise etkinlik %85.4 olarak raporlanmıştır.

Ad26.CoV2. S uygulanan vakalarda orta hafif yan etkiler görülmüştür. Şiddetli yan etkiler ise plasebo grubu ile dengede olduğu açıklanmıştır. Aşı grubunda 3 ölüm olsa da COVID-19’a bağlı olmadığı aynı zamanda plasebo grubunda görülen 16 ölümden 5 vaka COVID-19 ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ad26.

CoV2. S aşısının SARS-CoV-2'ye karşı güvenilir ve etkili olduğu raporlanmıştır.

Sputnik-V: Gam-COVID-aşısı (genellikle Sputnik-V olarak adlandırılır) replike olmayan adenovirüs vektör aşısıdır. Rusya Gamaleya Ulusal Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji Merkezi tarafından geliştirilmiştir. Sputnik-V, 2 farklı viral vektör kullanılarak üretilmiştir: rAd tip 26 (rAd26) ve rAd tip 5 (rAd5). Faz 1-2'de ciddi yan etki olmamakla beraber her katılımcıda hücrel ve humoral immünite yanıtının olduğu raporlanmıştır. 21,862 kişi ile Moskova'da faz 3 çalışması yapılmıştır. Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada SARS-CoV-2 'ye karşı aşı etkinliği %91.6 olarak saptanmıştır. Rusya Federasyonu Sağlık bakanlığı aşığı kullanım izni vermiştir. Rusya ile birlikte yaklaşık 70 ülkede daha aşı kullanılmasına rağmen DSÖ tarafından acil kullanım izni verilmemiştir. 21 gün ara ile 2 doz şeklinde uygulanan aşının 1. dozu rAd tip 5 (rAd5) ile 2. dozu rAd tip 26 (rAd26) ile uygulanmıştır. Ancak rAd tip 26 tipi aşı yeterince üretilmediği için 2. doz aşı temini yapılamamıştır. Aşı Rusya'da düşük düzeyde uygulanmıştır.

Ad5-nCoV: Ad5-nCoV [rekombinant yeni koronavirüs aşısı (adenovirüs tip 5 vektör)] Çin tarafından insan replikasyonu defektif Ad5 ile S proteinin üretilmesini sağlayan Ad5-NCoV virüs aşısı üretilmiştir. Faz 1-2'de immün yanıtın gösterilmesi ve iyi tolere edilmesi üzerine faz 3 çalışması yapılmıştır. 5 farklı ülkede yaklaşık 40.000 hasta üzerinde yapılan faz 3 çalışmasında aşı etkinliği % 57.5 olarak saptanmıştır. Şiddetli hastalığa karşı aşı etkinliği ise aşı sonrası 14. günde % 96 (95% CI 70•5 - 99•5) ve 28. günde ise % 91•7 (95% CI 36•1 -99•0) saptanmıştır. Aşı tek doz olarak uygulanmaktadır. Aşı faz 4 aşamasındadır.

Nükleik Asit Aşıları

Nükleik asit aşıları (DNA ve mRNA) COVID-19 için biyofarmositik alanda yeni bir ilgi alanı oluşturmuştur. DNA aşıları nükleusta etki gösterirken mRNA aşıları sitozolde etki gösterir. Dolayısıyla mRNA aşıları yaklaşımı daha hızlıdır çünkü çekirdekte işlenmesi gerekmez. Çıplak nükleik asit, büyük hidrofilik negatif yüklü bir moleküldür. Bu yüzden hücrelerin hidrofobik lipid membranını geçemez. Bu nedenle hücre membranından geçmesi için lipid nanopartiküllerle kombine edilerek aşı hazırlanır.

mRNA Aşıları

mRNA sitoplazmada protein sentezi için nükleusta protein kodlayan DNA ile sitozolde protein translasyon süreci arasında kalıp görevi görür. Hedeflenen mikroorganizmaya karşı antikor üretilmesini sağlayacak antijeni kodlayan mRNA kullanılır. Bu yöntemle formüle edilmiş bir mRNA aşısı ile beraber lipid nanoparçacıklarını (LNP'ler) kullanır. mRNA aşıları genetik olarak kullanılan son teknoloji bir yaklaşıma aittir. mRNA bazlı aşılar hücre kültürü veya fermantasyon ihtiyacı olmaması, sentetik yapıları nedeniyle hızlı geliştirilebilmeleri, yüksek potansiyelleri ve üretim için düşük maliyetli olması nedeniyle çeşitli bulaşıcı hastalıklar ve kanserler için umut verici bir alternatif aşı geliştirme stratejisi olarak ortaya çıkmıştır. Pfizer-BioNTech (Comirnaty) BNT 162b2 ve Moderna (mRNA -1273) COVID-19 için geliştirilen mRNA aşılarıdır.

mRNA-1273 (MODERNA): mRNA tabanlı mRNA-1273, Cambridge'de bulunan Amerikan merkezli bir şirket olan Moderna ve Birleşik Devletler Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) tarafından geliştirilmiştir. mRNA-1273 prefüzyonla stabilize edilmiş spike glikoproteini eksprese eden lipid-nanopartikül (LNP) kapsüllü bir mRNA aşısıdır. Virüsün Spike proteinini kodlayan mRNA'yı kullanarak, aşı uygulandıktan sonra Spike proteinin immün hücrelerde yok edilmesini hedefler. RNA-1273 aşısının faz 3 çalışması 30.000 gönüllü üzerinde ABD'de yapılmıştır. 28 gün arayla 100 µg mRNA-1273 veya plasebo uygulanmış. Sonuç, şiddetli durum dahil olmak üzere COVID-19'u önlemede %94,1 aşı etkinliği göstermiştir. mRNA-1273 aşısı 0 ve 28. günde olmak üzere 2 doz intramuskuler olarak uygulanır. mRNA-1273 aşısı - 20°C soğuk zincir oluşturulmalıdır.

BNT162b2 (3 LNP-mRNAs, Comirnaty): Başka bir mRNA bazlı aşı, Amerika merkezli Pfizer, Alman merkezli BioNTech ve bir ilaç şirketi Fosun tarafından geliştirildi. BNT162b2 Spike proteinini prefüzyon konformasyonunda tutmak için iki prolin mutasyonuyla modifiye edilmiş SARS-CoV-2 tam uzunluk-taki Spike proteinini kodlayan, bir lipid nanoparçacığıyla formülize edilmiş modifiye RNA (modRNA) aşısıdır. ABD ve Almanya'da sağlıklı erkekler ve kadınlar arasında yürütülen çalışmalardan elde edilen bulgular, 30 µg'lık iki BNT162b2 dozunun yüksek SARS-CoV-2 nötralize edici antikor titrelerini ve güçlü antijene özgü CD8+ ve Th1 tipi CD4+ T-hücre yanıtlarını ortaya

çıkardığını göstermiştir. Ancak yaşlılarda antikor düzeyi gençlere göre daha az bulunmuştur.

43.448 ile yapılan faz 3 çalışmasında 21.720 kişiye BNT162b2 ve 21.728 kişiye plasebo verilmiş. BNT162b2, Covid-19'u önlemede %95 etkili bulunmuştur. (%95 güven aralığı, 90,3-97,6). Faz 4 aşamasında olan aşı intramuskuler şeklinde uygulanır. Üretici firmanın verdiği bilgiler göre aşı -70 °C'de 6 ay, firma tarafından geliştirilen özel koruyucu taşıma kaplarında 15 gün süreyle muhafaza edilebilmekte, normal buzdolabı ısısında ise 5 gün süreyle dayanmaktadır.

BNT162b2 aşısı Birleşik Devletler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından 5-11 yaş grubu çocuklar dahil olmak üzere onaylanmıştır. Ayrıca 6 ay- 4 yaş grubuna ayrı bir aşı yapılabileceği belirtilmiştir.

DNA aşıları

DNA aşıları patojenik mikroorganizmanın antijenini kodlayan belirli bir geni içeren bir plazmit içerir. Nanotaşıyıcılar ile DNA aşısının DNazlar ve diğer enzimler ile degrade edilmesini engellenir. Hindistan'ta Zydus Cadila tarafından geliştirilen üç dozluk DNA bazlı bir aşı (ZyCoV-D) COVID-19'a karşı acil kullanım yetkisi ile insanlarda uygulanan ilk DNA aşısı olmuştur. ZyCoV-D, semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı %67 koruma bildirilmiştir.

Canlı atenué aşılar

Canlı atenué aşılar (LAV) patojenin çok daha az virülen suşunun tasarlanarak aşı üretilmesidir. Alan hedefli mutagenез veya virüsün genom ve antijenik özelliği yok edilmeden hastalığa yol açan genlerin kimyasallar kullanılarak süprese edilmesiyle virüsün virülans özelliği azaltılır veya elimine edilir. Doğal enfeksiyona benzer şekilde güçlü ve uzun süren hümmoral ve hüccresel immün yanıt oluşturlar. Adjuvan içermeyen en immünojenik olan aşılardır. Codagenix/Hindistan Serum Enstitüsü tarafından üretilen COVI-VAC faz 3 araştırma aşamasında olup intranazal uygulanan canlı atenué bir aşıdır. 1 veya 2 dozda 0 veya 0 ve 28. günde uygulanmaktadır. Faz 3 araştırma sonuçları yayınlanmamıştır.

Bir diğer canlı atenué aşısı ise Rusya Meissa Aşı Şirketi tarafından geliştirilen ve Spike proteini sentezleyen MV-014–212 aşısı olup faz 1 aşamasındadır.

Subunit aşılar

Tüm virüs yapısının immün sisteme tanıtılmadan virüsün bir antijen proteini (SARS-CoV-2’de tipik olarak Spike proteini) immün sistemi uyarması ile etki gösteren aşılardır. Sadece spike (S) proteini içeren subunit aşı üretmek için proteini hücre membranından ayırmak için geleneksel yöntem olarak sodyum dodesil sülfat gibi bir deterjan kullanılır. Biyoteknolojideki son gelişmeler protein çözünürlüğünün modifikasyonu, protein stabilitesi yabancı peptit veya protein eklenerek immünojenisitenin artırılmasını dahil subunit aşı gelişimini hızlandırmıştır.

İmmünojenisiteyi arttırmak ve hedeflenen protein bazlı aşılar için polimerik miseller ve PLGA parçacıkları gibi subunit antijenleri iletmek üzere çok sayıda biyolojik olarak parçalanabilen polimerler üretilmiştir. Subunit aşıları düşük riskli olmasına rağmen gerekli immün yanıtı oluşturmak için birkaç doz ve adjuvan ile birlikte uygulanmaları gerekmektedir.

NVX-CoV2373 (Novavax): Amerika merkezli biyoteknoloji şirketi Novavax tarafından geliştirilen NVX-CoV2373 aşısı tüm uzunlukta Spike subunit proteini ve Matriks-M1 adjuvanı içeren bir aşıdır. NVX-CoV2373 aşısını üretmek üzere spike nükleotid dizisi geni (GenBank: MN908947.3) Sf9 hücresinde eksprese edilmesi için kodon optimize edilmiştir. Optimize edilmiş dizi sentezlenip vahşi tip (WT) olarak dizayn edilmiş baculovirüs transfer vektörüne klonlanmıştır. Sf9 hücreleri baculavirüs ile enfekte edildikten 72 saat sonra mutant Spike proteinler üretilip rekombinant SARS-CoV-2 S glikoprotein nanopartikül aşı olan NVX-CoV2373 geliştirilmiştir. Faz 3 çalışması yaklaşık 30.000 katılımcı ile yapılan 21 gün ara ile uygulanan 2 doz aşıdan 7 gün sonra aşının etkinliği %89.7 bulunmuştur. B.1.1.7(alfa) varyantına karşı etkinliği %86.3 iken alfa varyantı dışındaki varyantlara karşı etkinliği %96.4 olduğu belirtilmiştir.

COVAX-19: Avusturalya tarafından geliştiren faz 3 çalışması devam eden COVAX-19 aşısı COVID-19 rekombinant Spike proteini ve Advax-SM adjuvanı içeren protein subunit bir aşıdır.

Virüs benzeri partikül aşıları:

Genetik materyal içermeyen orijinal virüs parçacıklarını taklit eden multiproteinden oluşan aşılardır. Genetik materyal içermediği için replike olmaz ve enfeksiyona yol açmaz böyle canlı aşılara göre daha güvenilirdir. VLP’ler

22-150 nm arasında nano boyuta sahip oldukları için B hücresi ve T hücresi yanıtlarını uyarmak için antijen sunan hücelere kolayca girerler. Viral kapsid, bakteri ve hücresiz platform gibi çeşitli ekspresyon sistemlerinde üretilebilir. SARS-VLP'lerin yapımı için minimum membran (M) proteini, zarf (E) proteini ve nükleokapsid (N) proteinleri olmalıdır.

Koronavirüs virüsü benzeri parçacıklar (CoV's VLP'ler) bazlı aşı, baculovirüs, bitki hücreleri, memeli hücreleri ekspresyon sistemindeki Spike (S), Zarf (E), Membran (M) ve Nükleokapsid (N) yapısal proteinlerin rekombinant ekspresyonu ile oluşturulur.

CoVLP aşısı: CoVLP aşısı, Medicago Inc. ve GlaxoSmithKline (GSK) tarafından geliştirilen

bitki kaynaklı üretilen SARS-CoV-2 virüsü benzeri bir parçacıktır. Aşı SARS-CoV-2'nin Spike proteini ile adjuvan olarak AS03 içerir. Aşının üretilmesi için, SARS CoV-2 yapısal proteinlerini kodlayan genler sentezlenerek plazmi- de klonlanmıştır. Rekombinant plazmit, transgenik bitkiler oluşturmak için bir vektör olarak *Agrobacterium tumefaciens* bakterisine aktarılmıştır. *N. Benthamiana* (Avusturalya tütün bitkisi), bir SARS-CoV-2 ekspresyon kaseti içeren bir *Agrobacterium* inokulum ile partiler halinde vakumla infiltre edilmiştir. Doku içindeki bakteriler üzerine *Agrobacterium*, rekombinant DNA'yı çekirdeğe aktarır. Çekirdeğin içinde, T-DNA, bitki genomuna entegre edilmeden mRNA'lara kopyalanır.

mRNA'lar geçici ekspresyon proteini ve VLP'ye kendiliğinden dönüştüğü si- toplazmaya geçer. Bitki yaklaşık 11 güne kadar inkübe edildikten sonra hasat yapılır ve pürifiye edilir. Aşının üretim süreci yaklaşık 20 gün sürer. Faz 3 aşamasında olan aşı 0 ve 21. günlerde olmak üzere 2 doz şeklinde uygulanır. COVID-19 aşılarında enjeksiyon yerinde ağrı, halsizlik, bulantı, kas ağrısı, grip benzeri semptomlar yaygın görülen yan etkiler görülebilmektedir. Nadir görülen yan etkiler arasında myokardit/ perimyokardit, trombositopeni içeren tromboz sendromu (TTS), Guillian Barre Sendromu, yüz felci gibi nadir yan etkiler görülmüştür.

Myokardit/ Perimyokardit

mRNA aşısı (BNT162b2 ve mRNA-1273) COVID-19'a karşı küresel aşı tale- bi için en çok kullanılan aşılardandır. Ama aşı sonrası Nisan'da İsrail'den yak-

laşık 60 sonrasında ABD’de 14 ve Mayıs’ta Avrupa’dan yaklaşık 107 vakada miyokardit / perimiyokardit bildirildi. 19 Aralık 2020-11 Haziran 2021 tarihleri arasında 1226 miyokardit vakası bildirildi. Ancak aşılarda COVID-19 hastalığına oranla çok daha düşük düzeyde miyokardit /perikardit yapması nedeniyle görülen bu yan etkiler aşılarda yapılması için engel oluşturmamıştır.

Vaka raporlarına göre, miyokardit semptomlarının çoğu ilk veya ikinci doz BNT162b2 veya mRNA-1273 ile aşılamadan sonraki 1-4 gün içinde ortaya çıkar. Özellikle 12-29 yaş arasındaki daha genç erkekler etkilenmektedir. Avrupa ve ABD’de AstraZeneca ve Janssen adenoviral vektör bazlı aşılarda sonrası benzer Trombositopeni İçeren Tromboz Sendromu (TTS) vakaları görüldü. 13 Nisan 2021 FDA ve CDC özellikle 50 yaş altı kadınlarda ilişkili risk faktörleri nedeniyle, aşı kullanımını durdurdu. Janssen aşı uygulanmasından sonra 15 TTS hastasının 12’sinde serebral venöz sinüs trombozu (CVST) gelişmiştir. 15 hastadan 13’ü TTS’den etkilenen kadınlar 18-49 yaşlarında ve ikisi >50 yaş üzerinde olup bazılarında oral kontraseptif kullanımı, hipertansiyon, hipotroidizm öyküsü saptanmıştır.

EMA 4 Nisan’dan bu yana ABD’de Janssen aşısı nedeniyle 8 vaka, Avrupa’da AstraZeneca aşısı nedeniyle 287 vaka, Pfizer için 25 vaka ve Moderna aşısı için 5 vaka bildirdi. Biontech ve Moderna aşısı sonrası Guillian Barre Sendromu bildirilmiştir. Her iki aşı sonrası tek taraflı Bell Paralizi de görülmüştür. Zona, ANCA -glomerülonefrit diğer bildirilen nadir yan etkilerdendir.

COVID-19 Aşılarının COVID-19 Varyantlarına Karşı Etkinliği

Yeni SARS-CoV-2 suşlarının 501Y.V1 (B.1.1.7; alfa varyantı-İngiltere) ve 501Y.V2 (B.1.351; beta varyant-Güney Afrika) Aralık 2020’de doğrulanmış ve İngiltere ve Güney Afrika’da COVID 19 vakalarında beklenmeyen bir artışa yol açmıştır. Birkaç S proteinindeki mutasyonlar yakın zamanda Danimarka, Amerika Birleşik Devletleri ve Brezilya’da tanımlanmıştır. Bu varyantlar reseptör bağlama alanındaki (RBD) mutasyon (N501Y) nedeniyle bulaşı %40 ile %70 arasında artırmıştır. Başka bir mutasyon grubu (N501Y, E484K ve K417T), yeni bir 501Y.V3 (P.1; gamma varyant-Brezilya varyantı) serisinde Brezilya’nın Manaus kentinde rapor edilmiştir.

Doğal bir enfeksiyonda, nötralize edici antikor büyük ölçüde spike glikoproteinine oluşur bu nedenle aşılarda çoğu SARS-CoV-2’nin aynı spike glikoproteinini hedeflenerek üretilir.

Mevcut aşilar, SARS-CoV-2'nin orijinal varyantına dayanmakla beraber yeni SARS-CoV-2 varyantlarına karşı eski versiyon spike glikoprotein koruyucu etkiler gösterip göstermeyeceği ile ilgili endişeler devam etmektedir.

B.1.1.7 (Alfa varyantı-İngiltere)

Önde gelen aşı adaylarından Biontech, Novavax ve AstraZeneca, B.1.1.7(alfa varyantı)'ye karşı sırasıyla % 89.5–93.4 ; %85,6 ve %74.6 etkinlik göstermiştir. mRNA-1273; B.1.1.7'ye (Alfa varyantı) tek dozda % 88.1 ve 2. dozda %100 etkilidir. B.1.351(beta varyantı) varyantına karşı Novavax, Astra Zeneca ve Johnson's & Johnson'ın aşılarının sırasıyla %49.4, < %25 ve %57 çok düşük etkinlik olduğunu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda Biontech aşısının B.1.135 varyantına karşı %90 etkinlik gösterdiği belirtilse de % 70 aşı etkinliği raporlanmıştır. mRNA-1273, B.1.351 (Beta varyantı) karşı oldukça etkilidir. B.1.351(Beta varyantı) enfeksiyonuna karşı tek dozda %61.3 ve %94.6 etkili olduğu belirtilmiştir.

B.1.617.2 (Delta varyantı) ilk kez 5 Ekim 2020'de Hindistan'da tespit edilmiştir. Spike proteinindeki mutasyonlar immün sistemden kaçış ve monoklonal antikorlara karşı duyarlılığın azalmasına yol açar. Delta varyantının Alfa varyantına göre bulaştırıcılığı %60'tan daha fazladır.

2 doz BNT162b2 aşısının delta varyantına karşı %88 etkinliği olduğu gösterilmiştir. 2 doz ChAdOX-1 aşısının delta varyantı için % 59.8 etkinlik gösterdiği belirtilmiş. Ancak her iki aşının ilk dozundan 3 hafta sonra delta varyantının semptomatik hastalık geliştirmesine karşı %33 etkin bulunmuştur. İngiltere Halk Sağlığı Kurumu BioNTech ve ChAdOX aşısının Delta varyantı nedeniyle hastaneye yatışı önlemede sırasıyla %96 ve %92 etkin olduklarını belirtmişlerdir. Omicron varyantına karşı BioNTech aşısının 40 kat daha az nötralizan antikor oluşturduğu belirtilmiştir. BioNTech ve Moderna Omicron varyantına karşı 100 gün içinde yeni bir aşı geliştirebileceklerini açıklamışlardır.

Türkiye'de Aşı Çalışmaları

Pandemi ile birlikte Türkiye'de COVID-19 aşı çalışmaları birkaç merkezde başlamıştır. Protein subünit, adenovirüs bazlı aşı çalışmaları yürütülmüştür. Subünit aşısı faz 2 düzeyde olup bazı zorluklar nedeniyle ileriye gidememiştir.

Sadece Türkiye’de acil kullanım izni verilen TURKOVAC aşısının faz 3 çalışması 21 Haziran 2021 tarihinde başlanmış ancak daha sonra faz 3 çalışmasının durdurulmuştur. Türkiye’de diğer aşı geliştirme çalışmaları gerek Sağlık Bakanlığı’nın yeni belgeler istemesi gerekse yeterli finansman sağlanamaması nedeniyle durdurulmuştur.

Dünyada yaklaşık 435.626.514 doğrulanmış COVID-19 vakası ve 5.952.215 COVID-19 hastalığına bağlı ölüm bildirilmiştir. Pandeminin ciddi sosyal, ekonomik ve sağlık kaybına yol açması nedeniyle aşılama çalışmaları da hız kazanmıştır. Amerika Gıda ve İlaç Düzenleme Kuruluşu FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2013 yılında halk sağlığı tehdidi oluşturan hastalıklara karşı geliştirilen ilaçların acil kullanım onayı ile ilgili şartlar yürürlüğe girmiştir. Onay kullanım koşulu, “Etkililik, Kalite ve Güvenlilik Verilerinin Sağlanması Durumunda” olarak belirtilmektedir. COVID aşıları için bu onay şartı; %50 ve üzerinde etkinlik ve en az 3000 gönüllüde yan etki verisi olarak belirtildi. Böylece geliştirilen COVID-19 aşılarının acil kullanım onayı verildi. COVID-19 aşısı ile toplumsal bağışıklık sağlanabilmesi için toplumun en az %75’nin aşılanmış olması gerektiği belirtilmiştir. BionTech aşısı ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 11 Aralık 2020’de ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 21 Aralık 2020’de kullanımı onaylanmıştır. FDA daha sonra Moderna aşısına 19 Aralık 2020’de kullanımına onay verdi.

Başlangıçta sadece 18 yaş ve üzeri erişkinlerin aşılanması ile başlanmış ancak pandeminin 18 yaş altı çocukları da etkilemesi aynı zamanda Çocukların şikâyetleri olmadan da virüsü diğer insanlara bulaştırabilmesi riskinden dolayı çocuklara aşı uygulanmasının virüs yayılımını azaltılabileceği, virüs ile enfekte olduğunda çocukta ağır hastalık gelişme riskini azaltılabileceği, toplum için de koruyuculuk sağlayabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle Mart 2021’de ABD’de yapılan bir araştırmada, 12-15 yaşları arasındaki 2.260 çocukta BionTech aşısının COVID-19’u önlemede %100 etkili olduğu bildirilmiştir. Araştırma ayrıca, gençlerin aşılama sonrası yetişkinlere göre daha yüksek antikor seviyeleri geliştirdiğini de ortaya koymuştur. CDC daha sonra 5-11 yaş arası çocuklarda da BionTECH aşısı için kullanım onayı vermiştir ve 6 ay-4 yaş arası çocuklarda da yakın zamanda BionTech aşısının kullanılabileceğini belirtmiştir.

ABD ve dünyanın birçok ülkesinde 5-11 yaş arası çocuklara COVID aşısı uygulanmaktadır. Dünyada yapılan toplam aşı dozu 10.585.766.316’dır. Ancak

DSÖ verilerine göre düşük gelirli ülkelerde aşılama oranı %3 civarında ve geri kalan ülkelerde aşılama oranı yaklaşık %70 civarında seyretmektedir. Türkiye’de 13 Ocak 2021’de Sinovac aşısı, 12 Nisan 2021 Pfizer-BioNTech aşısının kullanımına başlanmıştır. 30 Aralık 2021 tarihinden itibaren de TURKOVAC kullanıma girmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 18 yaş ve üstü toplam uygulanan COVID-19 aşı sayısı 145.689.348 olup 1. doz aşı uygulanan kişi sayısı 57.687.209, 2. doz aşı uygulanan kişi sayısı 52.816.743, 3.doz uygulanan kişi sayısı 27.136.202’dir. Türkiye’de 5 Eylül 2021 tarihinden itibaren 12 yaş ve üstü çocuklara aşı uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Review: Development of SARS-CoV-2 immuno-enhanced COVID19 vaccines with nano-platform Nawamin Sa-nguanmool^{1,2}, Katawut Namdee³, Mattaka Khongkow³ et all. ISSN 1998-0124 CN 11-5974/O4 <https://doi.org/10.1007/s12274-021-3832-y>
2. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines Version 3 - 29 April 2020
3. The biological characteristics of SARS-CoV-2 spike protein Pro330-Leu650. Vaccine Su QD, Yi Y, Zou YN et all (2020) 38(32):5071–5075. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.070>
4. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP),WHO
5. WHO,COVID-19 Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide
6. COVID-19 phase 4 vaccine candidates, efectiveness on SARS-CoV-2 variants, neutralizing antibody, rare side efects, traditional and nano-based vaccine platforms: a review Faizan Zarreen Simnani¹ Dibyangshee Singh¹ • Ramneet Kaur² <https://doi.org/10.1007/s13205-021-03076-0>
7. Application of radiation technology in vaccines development. Clin. Exp. Vaccine Res. Seo, H. S. 2015, 4, 145-158
8. Inactivated SARSCoV vaccine elicits high titers of spike protein-specific antibodies that block receptor binding and virus entry. Biochem. Biophys. Res. Commun. He, Y. X.; Zhou, Y. S.; Siddiqui, P.; Jiang, S. B. 2004, 325, 445–452.
9. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial Zhiwei Wu*, Yaling Hu*, Miao Xu* et all)
10. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile Alejandro Jara, Ph.D., Eduardo A. Undurraga, Ph.D., Cecilia González, M.D. et all.
11. Sinovac. Summary of clinical trial data of Sinovac’s COVID-19 vaccine (CoronaVac). 2021. (In Chinese) (http://www.sinovacbio.com/?optionid=754&auto_id=927).
12. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. Lancet 2021 July 8 (Epub ahead of print). Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al
13. Current status of COVID-19 (pre)clinical vaccine development, runo de Geest, Tingting Ye, Zifu Zhong et all PMID: 3266334 DOI: 10.1002/anie.202008319
14. K.B.Lauer,R.Borrow,T.J.Blanchard,Clin.VaccineImmunol.2017,24,DOI10.1128/CVI.00298-16; I.R.Humphreys,S.Sebastian,Immunology2018,153,1–9
15. COVID-19 phase 4 vaccine candidates, efectiveness on SARS-CoV-2 variants, neutralizing antibody, rare side efects, traditional and nano-based vaccine platforms: a review Faizan Zarreen Simnani¹ • Dibyangshee Singh¹ • Ramneet Kaur²

16. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al (2020) Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al (2020) *Lancet* 396(10249):467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4).
17. AZD1222 US Phase III Primary Analysis Confirms Safety and Efficacy (2021).
18. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARSCoV-2 variants in humans. Alter G, Yu J, Liu J et al (2021) *Nature* 596(7871):268–272. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03681-2>
19. COVID-19 vaccination in developing nations: challenges and opportunities for innovation. Sheikh AB, Pal S, Javed N, Shekhar R (2021) *Infect Dis Rep* 13(2):429–436. <https://doi.org/10.3390/IDR13020041>
20. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for COVID-19. Stephenson KE, Le Gars M, Sadof J et al (2021) *JAMA J Am Med Assoc* 325(15):1535–1544. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.3645>
21. Safety and efficacy of single-dose Ad26COV2S vaccine against covid-19 Sadof J, Gray G, Vandeboosch A et al (2021). *N Engl J Med* 384(23):2187–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2101544>
22. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV et al (2021) *Lancet* 397(10275):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
23. The 2020 pandemic: current SARSCoV-2 vaccine development. Front Immunol. Alturki SO, Alturki SO, Connors J, Cusimano G, Kutzler MA, Izmirly AM, Haddad EK (2020) <https://doi.org/10.3389/fmmu.2020.01880> (Frontiers Media SA))
24. Engineering antiviral vaccines ACS nano. ACS nano. Zhou X, Jiang X, Qu M, et al. 2020;1(14):12370–12389.
25. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety Maria Teresa Mascellino Federica Di Timoteo Massimiliano De Angelis Alessandra Oliva Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University, Rome, Lazio, Italy ;
26. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discovery* Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D.. 2018;17:261–279.[doi:10.1038/nrd.2017.243](https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243)
27. SARSCoV-2 mRNA vaccine development enabled by prototype pathogen preparedness. Corbett K, Edwards D, Leist S et al (2020a) *BioRxiv* : The Preprint Server for Biology, 2020.06.11.145920. [Doi: https://doi.org/10.1101/](https://doi.org/10.1101/)
28. COVID-19: learning from lessons to guide treatment and prevention interventions. Msphere Triggler CR, Bansal D, Farag EABA, Ding H, Sultan AA (2020). <https://doi.org/10.1128/msphere.00317-20>).

29. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Baden LR, El Sahly HM, Essink Bet all (2021) *N Engl J Med* 384(5):403– 416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
30. Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)
31. safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin *NEJM*
32. Combinatorial nano-bio interfaces. Cai P, Zhang X, Wang M, Wu YL, Chen X (2018) *ACS Nano* 12(6):5078–5084. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.8b03285> (American Chemical Society)
33. India's DNA COVID vaccine is a world first— more are coming. Mallapaty S (2021) *Nature* 597(7875):161–162. <https://doi.org/10.1038/D41586-021-02385-X>
34. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ et al (2020) In: *bioRxiv* (p. 2020.06.20.159715). *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.20.159715>
35. Design and production of recombinant subunit vaccines. Hansson, M.; Nygren, P. Å.; Ståhl, S. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2000, 32, 95–107
36. Self-assembled amphiphilic copolymers as dual delivery system for immunotherapy. Trimaille, T.; Lacroix, C.; Verrier, B. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019, 142, 232–239
37. adjuvanting polyacrylic nanoparticulate delivery system for group A streptococcus (GAS) vaccine. Zaman, M.; Skwarczynski, M.; Malcolm, J. M et al. *Self Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 2011, 7, 168–173.
38. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine P.T. Heath, E.P. Galiza, D.N. Baxter et al. *N Engl J Med* 2021; 385:1172-1183. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659
39. Phase III Clinical Trial of CinnaGen COVID-19 Vaccine (SpikoGen); *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05005559
40. Virus-like particles as immunogens. Noad, R.; Roy, P. *Trends Microbiol.* 2003, 11, 438–444)
41. Virus-like particles: Passport to immune recognition. Grgacic, E. V. L.; Anderson, D. A *Methods* 2006, 40, 60–65.)
42. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. Siu, Y. L.; Teoh, K. T.; Lo, J. et al. *J. Virol.* 2008, 82
43. Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particles by a heterologous expression system. Mortola, E.; Roy, P. *FEBS Lett.* 2004, 576, 174–178.
44. Phase 2 Randomized Trial of an AS03 Adjuvanted Plant-Based Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 in Healthy Adults, Older Adults and Adults with Comorbidities PhilipeGobeil, StéphanePillet, IohannBoulay, <https://doi.org/10.1101/2021.05.14.21257248>

45. Agrobacterium-mediated plant transformation: The biology behind the “gene-jockeying” tool. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2003, 67, 16–37. -Gelvin, S. B.
46. Myocarditis following COVID-19 vaccination. Albert E, Aurigemma G, Saucedo J, Gerson DS (2021) *Radiol Case Rep* 16(8):2142– 2145. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.05.033>;
47. Perimyocarditis following first dose of the mRNA1273 SARS-CoV-2 (Moderna) vaccine in a healthy young male: a case report. Hasnie AA, Hasnie UA, Patel N et al (2021) *BMC Cardiovasc Disord* 21(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02183-3>
48. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices— Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO (United States, June 2021. *Morb Mortal Wkly Rep Use* 132(22):e273–e280. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000239>
49. Myopericarditis in a previously healthy adolescent male following COVID-19 vaccination: a case report. McLean K, Johnson TJ (2021) *Acad Emerg Med* 28(8):918–921. <https://doi.org/10.1111/acem.14322>
50. Acute myocarditis following Comirnaty vaccination in a healthy man with previous SARS-CoV-2 infection. Patrignani A, Schicchi N, Calcagnoli F et al (2021) *Radiol Case Rep* 16(11):3321–3325. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.07.082>
51. Transient cardiac injury in adolescents receiving the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Shirman N, et al. *Pediatr Infect Dis J* 40(10):E360– E363. <https://doi.org/10.1097/INF.00000000000003235>
52. Updated recommendations from the advisory committee on immunization practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients— MacNeil JR, Su JR, Broder KR et al (2021) United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70(17):651– 656. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7017e4>
53. Mahase E (2021) AstraZeneca vaccine: blood clots are “extremely rare” and benefits outweigh risks, regulators conclude. *BMJ (clin Res Ed)* 373:n931. <https://doi.org/10.1136/bmj.n931>
54. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: a clinical dilemma for clinicians and patients. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Janbakhsh A, Afsharian M, Saleki K, Barary M, Ebrahimpour S (2021) *Rev Med Virol.* <https://doi.org/10.1002/rmv.2273>
55. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following pfizer COVID-19 vaccine. Waheed S, Bayas A, Hindi F et al (2021) *Cureus* 13(Cdc):2–5. <https://doi.org/10.7759/cureus.13426>;
56. COVID-19 vaccine causing Guillain-Barre syndrome, a rare potential side effect. Matarneh AS, Al-battah AH, Farooqui K, Ghamoodi M, Alhatou M (2021) *Clin Case Rep* 9(9):1–5. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4756>

57. Reported orofacial adverse effects of COVID-19 vaccines: the knowns and the unknowns. Cirillo N (2021) *J Oral Pathol Med* 50(4):424–427. <https://doi.org/10.1111/jop.13165>
58. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. Fontanet A, Autran B, Lina B et al (2021) *Lancet* 397(10278):952–954. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00370-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00370-6)
59. Status report on COVID-19 vaccines development. - Kumar A, Dowling WE, Román RG, et al (2021) *Curr Infect Dis Rep*. <https://doi.org/10.1007/s11908-021-00752-3>
60. National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the bnt162b2 covid-19 vaccine against the b.1.1.7 and b.1.351 variants. Abu-Raddad, L.J.; Chemaitelly, H.; Butt, A.A.; *N. Engl. J. Med.* 2021. [CrossRef]
61. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.3.5.1 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, et al *Nat Med* 27(9):1614–1621. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01446-y>
62. Safety and efficacy of the bnt162b2 mrna covid-19 vaccine. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin et al *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2603–2615. [CrossRef]
63. Cross-reactive neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV-2 501Y. V2 (B.1.351). Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z et al *N Engl J Med* 384(22):2159–2161. <https://doi.org/10.1056/nejmc2100365>
64. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A et al *Nature* 596(7871):276–280. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>
65. Covid-19: Single vaccine dose is 33% effective against variant from india, data show. Lacobucci, G. *BMJ* 2021, 373, n1346. [CrossRef]
66. Omicron variant and booster COVID-19 vaccines Talha Khan Burk doi: 10.1016/S2213-2600(21)00559-2
67. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard
68. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12-15 Years - Megan Wallace, Kate R Woodworth, Julia W Gargano, et al. United States, May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 May 21;70(20):749-752.

YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID-19) PANDEMİSİ VE ÇOCUK ACİL YÖNETİMİ

Dr. Emre GÜNGÖR*, Dr. Özlem TEKŞAM**

Hastaneye giriş noktası olan acil servislerin sağlık sistemi içinde daima önemli bir yeri vardır. Acil servisler her zaman kalabalık ve aynı zamanda dinamik bir yapıya sahiptir. Bu nedenle çocuk acil servisine başvuran her çocuk hastanın triyaj aşamasından taburculuk ya da hastaneye yatış yapılıncaya kadar geçen sürecinin kesintisiz olarak düzenlenmiş olması, hasta güvenliği ve acil servisin organizasyonu açısından oldukça önemlidir. Afet, salgın hastalıklar ya da kitlesel sağlık sorunları sırasında ise bu organizasyon çok daha önem kazanmaktadır. Bu gibi acil durumlara hastane ve özellikle acil servisler; doktor, hemşire, yardımcı sağlık personeli, ekipman ve yatak kapasitesi açısından sürekli olarak hazırlıklı olmalıdır. Bu nedenle pandemi sırasında hasta akışını kolaylaştıran bu süreçlerin sürekli olarak gözden geçirilmesi ve yeniden düzenlenmesi gerekir. Çünkü önceden belirlenmiş bir eylem planının birçok afet durumunda anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir.

Pandemiler çok geniş kitleleri etkiler ve bu nedenle aylar hatta yıllar içerisinde bile çok bileşeni olan bir cevap gerektirir. Bu hazırlıklar yıllar içinde planlanmalı ve her boyutu ile ele alınmalıdır. Bu nedenle ülkelerin ulusal ve lokal düzeyde yaptıkları eylem planları ile pandemiye cevap stratejilerini belirlemeleri oldukça önemlidir. Pandemilere hazırlık aşamasında sürecin tamamıyla planlanması, tatbikat, gözden geçirme ve uygulama ile değerlendirme basamaklarını içeren döngünün sürekli olarak işletilmesi gerekir (Şekil I).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı

Toplum sağlığını akut tehdit eden bir duruma hazırlığı planlamaya rehberlik eden bu genel prensiplerin kullanılması, pandemiye hazırlıkta en etkili yöntemdir. Böylece dinamik olarak pandemi planı belli aralıklarla gözden geçirilir ve yeniden düzenlenir. Bu değerlendirmeler sırasında pandemi hazırlık planları kanıta-dayalı güncel bilgiler ve rehberler doğrultusunda güncellenmeli, pandemiden alınan dersler gözden geçirilmeli, pandemiye tüm personel hazırlanan planlar doğrultusunda eğitilmeli ve tatbikat yapılmalı, iyileştirmeye açık alanlar tespit edilerek hazırlanan plan gereksinimlere uygun olarak şekillendirilmeli ve kurumsal politikalar oluşturulmalıdır. Pandemi hazırlık planlarının gözden geçirilip sürekli olarak güncellenmesi ve kurumların bu planlar doğrultusunda hazırlık yapmaları, pandemi döneminde kargaşa yaşanmaksızın sağlık hizmetinin devam etmesi, hastalar ve sağlık çalışanların korunması için oldukça önemlidir.



Şekil I. Pandemiye hazırlık planlama döngüsünün anahtar bileşenleri.

Dünyada ve ülkemizde devam etmekte olan “Yeni Koronavirüs Hastalığı” (COVID-19) pandemisi bir kez daha bu sürecin yönetiminin hassasiyetini ve pandemilere hazırlık düzeyinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. COVID-19 pandemisi sırasındaki temel hedefler arasında; hastane içinde COVID-19 yayılımının önlenmesi, olası COVID-19 hastalarının tespit edilip hızla izole edilmesi, COVID-19 yüksek riskli teması olan sağlık personelinin takibi ve uygun şekilde yönetimi, COVID-19 hastaları ile birlikte diğerk hasta

gruplarına da hizmet verilmesinin sağlanması, yönetim ve birimler arasında iş birliği sağlanacak şekilde çalışanların eğitilmesi, gerekli ekipmanların sağlanması ve bu konuda eğitim verilmesi yer almaktadır. Hastanenin güncel pandemi ve afet planının tüm çalışanlar tarafından bilinmesi de oldukça önemlidir. Bu planda görevi olan personelin görev alanlarını, iş akış talimatlarını ve sorumluluklarını bilmesi ve yönetim ile iş birliği içinde olması sağlık hizmetinin pandemi döneminde de kesintisiz şekilde sürdürülmesi açısından hayati önem taşır. Tüm bu hazırlıklar sırasında acil servisler sürekli hazır bulunmaları nedeniyle daima sağlık sistemini destekleyen önemli alanlar olmaktadır. Hastanelerin hazırlığı, COVID-19 pandemisine yanıtın önemli bir bileşenidir ve bu hazırlığın başında acil servis yönetimi ve organizasyonu gelmektedir.

Çocuk Acil Servislerinin Hazırlığı

İçinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisi sırasında çocuk acil servisleri enfeksiyon şüphesi olan hastaların tespit edilmesinde anahtar bir rol oynamış ve bu hastaların ilk değerlendirildiği alanlar olmuştur. COVID-19 şüphesi olan hastalar öncelikle acil serviste izole edilerek acil tıbbi bakımları verilmiştir. Pandeminin başından itibaren çocukların daha az etkilendiği ve hastalık seyrinin daha iyi olduğu anlaşılmaya rağmen, olası ya da kanıtlanmış COVID-19 vakalarının ve ailelerinin acil serviste uygun şekilde yönetilmesi salgına verilen cevabın başarılı olarak yürütülmesinde önemli bir rol oynamıştır. Bu nedenle acil servislerde COVID-19 şüphesi olan ve olmayan tüm hastalar için triyajdan taburculuğa ya da hastaneye yatış kararı verilene kadar olan sürecin etkili ve güvenli bir şekilde planlanmış olması gerekir. Bu hedefe ulaşabilmek için acil servislerin, ulusal ve uluslararası rehberler ile uyumlu olacak şekilde hazırlanmış hastane acil durum planı doğrultusunda salgına cevap vermesi oldukça önemlidir. Ayrıca COVID-19 pandemisi sırasında COVID-19 şüphesi olan hastalar için sağlanan bakımın kalitesi kadar, acil servislerin pandemi ile ilişkisi olmayan diğer ciddi hastalıklar ya da travma ile başvuran hastalar için de hazırlıklı olması gerekmektedir. Bu nedenlerle pandemi koşullarında da acil servislerden beklenen, verilen sağlık hizmetinde aksama olmaksızın her hastaya pandemi öncesinde olduğu gibi hizmet vermeye devam edilmesidir. Bu hizmetin gerçekleşmesi için fonksiyonel ve dinamik bir acil eylem planının olması ve bu planın yeterli sayıda sağlık personeli, yeterli fizik koşullar ve ekipman ile desteklenmesi gerekmektedir.

Literatürde farklı ülkelerde, hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde acil servislerde pandemiye verilen yanıtın ve hazırlık düzeyinin oldukça değişiklik gösterdiğini tespit eden çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi COVID-19 salgını başladıktan bir ay sonra Avrupa ve Birleşik Krallık'ta yer alan 18 ülkede yapılan bir anket çalışmasıdır. COVID-19 pandemisine çocuk acil servislerinin hazırlık düzeyini göstermeyi amaçlayan bu çalışmada; birçok merkezde acile başvuran hasta sayısında %50'den fazla bir düşme olduğu, pandeminin ilk döneminde çalışmaya katılan merkezlerin %34'ünün bir acil eylem planının olmadığı, %36'sında bu gibi sıra dışı durumlara hazırlık için bir simülasyon organizasyonunun yapılmadığı ve beşte birinde COVID-19 hastaları için bir çocuk yoğun bakım ünitesinin (ÇYBÜ) olmadığı görüldü. Merkezlerin %84'ünde acil servislere alınan ebeveyn sayısına kısıtlılıklar getirilirken, şüpheli hastaların acil servise başvuran diğer hastalardan ayrılarak ayrı bir alanda değerlendirildiği ve hasta akışının yeniden organize edildiği bildirildi. Çocuk acil servislerinin %20'sinden daha azında negatif basınçlı bir izolasyon odası vardı. Ayrıca merkezlerin yarısında test sonuçları pozitif tespit edilen ve acilden taburcu edilen hastaların telefon ile takibinin sağlanacağı farklı bir poliklinik alanının oluşturulduğu görüldü. Aynı çalışmada pandemi sırasında sık karşılaşılan zorluklar; çocuklarda şüpheli vakaların belirlenmesi için kullanılan kesin tanımlamalardaki eksiklikler ve sık değişen tanımlar, yönetim planındaki hızlı değişikliklere adaptasyondaki zorluklar, kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) kullanımı konusundaki eğitimlerin yetersizliği ve gecikmiş eğitim, KKE'nin tükenmesi, ön triyaj alanı kurulması için ekstra kaynağa ihtiyaç duyulması, hasta personelin tolere edilmesi ve enfeksiyon yayılımını minimuma indirmek için personelin çalışma saatlerinin yeniden düzenlenmesi ihtiyacı, negatif basınçlı odaların olmayışı, kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu olan çocukların taburcu edildiği takdirde takip edilmesi ve mümkünse acil servise yeniden başvurularının engellenmesi için ayaktan merkezlerin eksikliği, çocuk yataklarına erişkin COVID-19 vakalarının yatırılması ihtimali ve kaynakların kullanılmasındaki dengesizlik olarak saptandı. Çalışmanın sonuçlarına göre Avrupa'da çocuklar için acil bakım hizmetlerinin COVID-19'a organizasyonel cevap düzeyinde ve zamanlamasında oldukça farklılıklar olduğu görüldü. Pandemilere daha iyi yanıt verilmesi için detaylı enfeksiyon kontrol tedbirlerini de içeren yazılmış ve dökümente edilmiş acil eylem planının hazırlanması, simülasyon eğitimlerinin yapılması, uygun KKE

kullanımının sağlanması ve pandemi sırasında yokluğu çok hissedilen uygun izolasyon ortamlarının sağlanması gerektiği sonucuna varıldı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan çocuk acil servislerinin pandemiye hazırlık düzeylerinin araştırıldığı bir başka anket çalışmasında ise çalışmaya katılan 25 merkezin %80'inde hekim çalışma düzeninde, %76'sında ise triyaj modelinde değişiklik olduğu görüldü. Tüm acil servislerde sağlık çalışanlarına KKE kullanma konusunda eğitim verildiği, acil servislerin %84'ünde hava yolu yönetimi ve %76'sında kardiyak arrest yönetiminde önerilen değişikliklerin uygulandığı görüldü. En sık uygulanan eğitim tekniği video/telekonferans (%84) ve simülasyondur (%72). Bu çalışmanın sonuçlarına göre çocuk acil servislerinde hazırlık düzeyinin çok geniş ve farklı alanları kapsadığı, acil servisler arasında bilgi paylaşımının oldukça önemli olduğu, ancak hangi hazırlık düzeyinin gelecekteki pandemilerde daha etkili olacağı konusunda çalışmaların yapılması gerektiğine dikkat çekildi.

Yapılan bu çalışmalarda ülkelerin pandemilere hazırlık düzeyinde oldukça farklılıklar olduğu, pandemilere hazırlığın sadece acillerle sınırlı kalmayıp tüm boyutlarıyla ciddi olarak ele alınması gereken bir süreç olduğu anlaşılmaktadır.

Çocuk acil servislerinde pandemi sırasındaki temel hedef; acil bakım hizmeti verilirken sağlık çalışanlarını SARS CoV-2 enfeksiyonundan korumak ve enfekte hastadan hastaya enfeksiyon bulaş riskini önlemektir. Acildeki iş akışının etkili sağlanması ve güvenilir çalışma ortamının oluşturulmasında; hastaların doğru yönlendirilmesi ve uygun odalarda izolasyona alınması, hasta bakım hizmetlerinde kullanılan malzemelerin, kullanılan cihazların ve ortamın temizliği ve yönetimi oldukça önemlidir. Bu nedenle çocuk acil servislerinin COVID-19 pandemisi sırasındaki rolleri şöyle sıralanabilir:

- Olası/kesin COVID-19 hastalarının acil servise girmeden önce ön triyaj alanında tarama ve/veya test yaparak belirlenmesi.
- Olası/kesin COVID-19 hastalarının enfeksiyon şüphesi olmayan hastalardan izole edilerek ayrı alanlarda değerlendirilmesi.
- Olası/kesin COVID-19 hastalarının gerektiğinde izole servislere yatışını yaparak, ilk tedavilerinin planlanması.

- Hastane yönetimi, çocuk enfeksiyon kontrol komitesi, çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı ve hastane pandemi planında yer alan tüm ekip-lerle iş birliği ve iletişimin sağlanması.
- Olası/kesin COVID-19 hastalarının bildiriminin yapılması.
- Pandemi süreci devam ederken travma, öz kıyım, ev kazaları, cerrahi acil-ler, zehirlenme gibi durumlar başta olmak üzere diğer acil bakım ihtiyacı olan hastaların hizmetine devam edilmesi.

Tüm dünyada pandeminin erken dönemlerinden itibaren başta acil servislerde oluşabilecek yığılmaların önüne geçmek ve özellikle bekleme sürecinde COVID-19 şüphesi olan ve olmayan hastaların bir arada bulunmasından kaynaklanabilecek hastalık bulaş riskini azaltmak amacı ile acil servisler içinde ayrı ayrı alanlar oluşturuldu. Triyaj ve acil değerlendirme süreci; ön triyaj, triyaj, muayene, yatış veya taburculuk kararının verileceği triyaj sonrası alanları içerecek şekilde organize edilerek basamaklı bir triyaj sistemi uygulandı. Olası/kesin COVID-19 hastalarının ön triyajda belirlenmesi ve izole alanlarda değerlendirilmesi ile enfeksiyon kontrolü sağlanarak hastaların daha hızlı ve güvenli bir şekilde acilde değerlendirilmesi sağlandı. Bazı hastanelerde ise özellikle erişkin hastalar için sadece olası/kesin COVID-19 hastalarının kabul edildiği poliklinikler açılırken, hastanelere başvuru öncesi telefonla ön değerlendirme yapan ve gereği halinde hastaları hastaneye yönlendiren sistemler de düzenlendi.

Şüpheli/Enfekte COVID-19 Hastalarının Belirlenmesi: Ön Triyaj ve Triyaj

Çocuk acil servisleri 7 gün/24 saat limitsiz olarak düzenli sağlık hizmetinin verildiği alanlardır. Hastaların semptomlarının ilk olarak değerlendirildiği triyaj süreci, acil servisteki uygulamaların en önemli basamağıdır. Bu aşamada sağlık çalışanlarının, hastaların ve hasta yakınlarının enfeksiyonlara maruziyetini minimuma indirmek için bulaşıcı hastalık şüphesi olan hastaların etkin şekilde belirlenmesi ve izole edilmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle çocuk acil servislerinin yükünü arttıran pandemiler sırasında da triyaj uygulaması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin erken ve hızlı başlatılmasında ilk adımdır. Doğruluk derecesi yüksek triyaj uygulamaları ile hem enfeksiyonun yayılması önlenir, hem de riskleri en aza indirerek hasta bakımı ve güvenliğinde en iyi sonuçlar elde edilebilir.

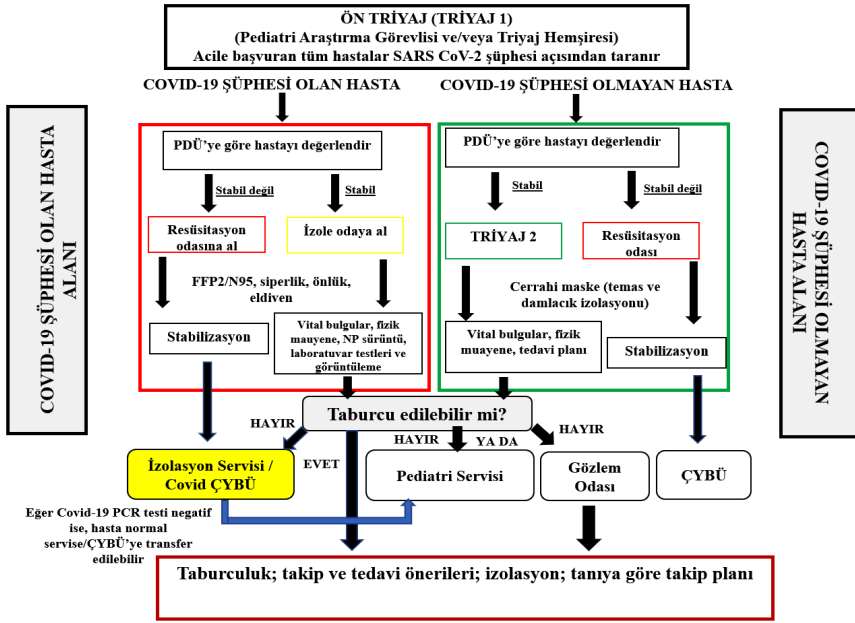
Pandemiye rağmen temel triyaj uygulama prensipleri değişmemiştir. Acil servise başvuran kritik hasta çocuğun triyajda hızlı tanınması çok önemli bir beceridir. Pediatrik değerlendirme üçgeni (PDÜ) çocuk acil servislerinde hastaları hızlı bir şekilde değerlendirme konusunda oldukça yardımcıdır. Pediatrik değerlendirme üçgeni (görünüm, solunum ve dolaşım) ile değerlendirildikten sonra, vital bulgular, şikâyet ve klinik bulgular doğrultusunda hastaların triyaj düzeyi belirlenir.

Pandemi sırasında triyajın, ön triyaj ve triyaj olarak iki basamakta yapılması gerekir. Ön triyaj COVID-19 şüphesi olan hastaların acil servise girmeden önce belirlenmesi için; ikinci basamak triyaj ise özellikle COVID-19 şüphesi olmayan diğer hastaların triyaj düzeyini belirlemek için yapılır. COVID-19 şüphesi olan hastaların triyaj düzeyi ise izole oldukları odalarda belirlenir. Her iki triyaj alanında da hastaların stabil olup olmadıklarına pediatrik değerlendirme üçgenine göre karar verilir (Tablo I). Stabil olmayan tüm kritik hasta çocuklar doğrudan resüsitasyon odasına alınır.

Tablo I. Pediatrik değerlendirme üçgenine göre hastaların sınıflandırılması.

	Görünüm	Solunum	Dolaşım
Stabil	Normal	Normal	Normal
Solunum sıkıntısı	Normal	Anormal	Normal
Solunum yetmezliği	Anormal	Anormal	Normal
Şok	Normal	Normal	Anormal
SSS/Metabolik disfonksiyon	Anormal	Normal	Normal
Kardiyopulmoner yetmezlik / Arrest	Anormal	Anormal	Anormal

Pandemi sırasında çocuk acil alanının fiziksel olarak iki farklı alana ayrılması organizasyon için en önemli değişimdir. Bu alanlar COVID-19 çocuk acil alanı (kirli alan) ve çocuk acil temiz alanıdır. Kirli alan; acil servise başvuran ve COVID-19 açısından olası ya da kesin tanıli hastaların tanı ve tedavi sürecinin yürütüldüğü alandır. Temiz alan ise COVID-19 açısından olası ya da kesin tanı kriterlerini karşılamayan hastalara tanı ve tedavi hizmetinin verildiği standart alandır. Acil servislerde bu değişikliğin yapılabilmesi için fizik koşulların uygun olması, gelecek pandemilerde bu durumun göz önünde bulundurularak acil servislerin mimarisinin düzenlenmesi gerekir. Şekil II’de hastanemiz çocuk acil servisinde kullandığımız hasta akış süreci verilmektedir.



Şekil II. Çocuk acil servisinde kullanılan örnek hasta akış süreci.

Ön triyaj

Pandemi sırasında salgının ağırlığı çocuk acil polikliniklerinde hissedilirken; triyaj uygulamalarının etkin ve güvenli bir biçimde yürütülmesinin kritik önemi daha iyi anlaşıldı. Bulaşıcı hastalık salgınları sırasında triyaj, patojen ile enfekte olma olasılığı yüksek olan hastaları ayırmak için oldukça önemlidir. COVID-19'un bulaşma yolları düşünüldüğünde şüpheli olan hastalar için izole alanların oluşturulması, yeterli malzeme ve personelin sağlanması, triyaj sürecinin etkinleştirilmesi ve COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesi, kontrolü ve klinik yönetimi konusunda personelin eğitilmesi kritik öneme sahiptir. Bu aşamada tüm acil ekibinin hastaneye yatırılma ihtimali olan hastaları hızla tanınması konusunda dikkatli olması oldukça önemlidir.

Çocuk acil servisi, çocuk hastanesinin ön cephesidir. Sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından korunması ve bu enfeksiyonun hastadan hastaya yayılmasını önlemek için COVID-19 ile enfekte olmayan ve olası/kesin COVID-19 vakalarının belirlenmesi gerekir. Solunum hijyeni, uygun

alana hastanın yerleştirilmesi/izolasyon, hasta bakım ekipmanlarının, cihazların kullanımı ve temizliği ile sürecin güvenliği, çocuk acil servisinde etkili, kesintisiz ve güvenilir bir çalışma ortamı için önemlidir. Bu nedenle acil servise başvuran her hastanın COVID-19 şüphesi açısından değerlendirilmesi, hastaların daha acil servise giriş yapmadan diğer hastalarla ve personel ile temasını engelleyecektir. Olası ya da kesin COVID-19 hastaları için acil serviste izolasyon odaları oluşturulmalı ve enfekte hastalar için gözlem alanları, stabil COVID-19 şüphesi olan hastalar için ayrı bekleme alanlarının oluşturulması gerekir. Hastaların uygun şekilde yönlendirilmesini sağlayan bilgilendirmelerin görsel ya da yazılı olarak yapılması da oldukça önemlidir.

Ön triyaj hastane dışında ancak acil servise çok yakın bir yerde bulunmalıdır. Ön triyajdaki temel hedef olası COVID-19 vakalarının belirlenmesi olduğundan bu aşamada standart bir değerlendirme yapmak önemlidir. Bu nedenle her merkezin ulusal ve uluslararası rehberler ışığında olası vaka tanımlamalarını yapmaları ve bu kriterlere uyan hastaların ön triyaj alanında belirlenmesi gerekir. Ön triyaj alanında, uygun KKE kullanan bir hekim ve/veya hemşire tarafından hasta ve hasta yakınlarına T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) rehberine göre klinik özellikler (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal) ve epidemiyolojik ilişkinin (son 14 gün içinde seyahat öyküsü, olası/kesin vaka ile temas) anlaşılmasına yönelik tarama soruları sorulur. Ayrıca acil servise giren hasta ve hasta yakınlarının vücut sıcaklığı ölçülür. Ayaktan ya da 112 ile başvuran tüm hasta ve hasta yakınları bu açıdan değerlendirilmelidir. Bulaşma riskini azaltmak için hasta ve hasta yakınlarının cerrahi maskesinin olması da önemlidir. Ön triyaj alanında solunum sistemi ile ilgili olmayan sorunlar nedeniyle değerlendirilen ve COVID-19 ile enfekte bir hastayla temas öyküsü olmayan hastaların ayrılması da oldukça önemlidir. Böylece hastalar ön triyaj alanında tarandıktan sonra acil servisteki kirli ve temiz alanlara yönlendirilir (Şekil II). Şekil III’de hastanemiz çocuk acil servis ön triyaj alanında pandemi sırasında kullanılmakta olan örnek “vaka sorgulama kılavuzu”, Tablo II’de ise olası vaka tanımına ait klinik özellikler ve epidemiyolojik ilişki tablosu verilmektedir. Pandeminin ilerleyen evrelerinde vaka sorgulama kılavuzundaki soruların ağırlığında değişiklikler olsa da sürecin dinamik olduğu, ulusal ve uluslararası rehberlerin yakın takip edilerek çalışma planında değişiklikler yapılabileceği unutulmamalıdır.

Ön triyajda COVID-19 şüphesi olan hastalar kirli alandaki izole odalara alınırken, diğer başvuran hastalar acil servisteki ikinci triyaj alanına yönlendirilir. İzole odaların mümkün olmadığı şartlarda benzer klinik bulguları ve epidemiyolojik risk faktörleri olan hastalar mesafe kuralları da dikkate alınarak gruplanabilir. Ancak hiçbir zaman şüpheli vakalar, kesin vakalar ile aynı ortamda bulundurulmamalıdır. Acil müdahale gerektiren ya da stabil olmayan hastalar da resüsitasyon odasına alınmalı, KKE en üst düzeyde kullanılarak ilk müdahaleleri yapılmalıdır.

Acil servise 112 tarafından getirilen hastaların kabulünün de titizlikle planlanması önemlidir. Ayaktan ya da 112 aracılığı ile getirilen ve durumu stabil olmayan hastalar doğrudan resüsitasyon odasına alınmalıdır. Sağlık personelinin bu şartlar altında ilk hedefi hastanın stabilizasyonunu sağlamak olduğundan ve olası vaka sorgulaması yapılamadığından, bu hastalara en üst düzeyde KKE kullanarak yaklaşılması gerekir. Ancak acil sağlık hizmetleri tarafından, getirilen her vakanın mümkünse bu açıdan hastayı sorgulaması ve acil ekibini bilgilendirmesi tercih edilir.

COVID 19 VAKA SORGULAMA FORMU	
(Çocuk ve Refakatçi İçin)	
• Çocuğunuzun son bir hafta içinde ateşi oldu mu?	☐ Evet ☐ Hayır
• Çocuğunuzun son bir hafta içinde öksürüğü oldu mu?	☐ Evet ☐ Hayır
• Çocuğunuzun nefes almakta güçlük ya da hızlı soluk alıp <u>verme</u> şikayeti var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
• Son 14 gün içinde yurtdışı / yurtiçi seyahat öyküsü var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
• Son 14 gün içinde ev halkından birisi yurtdışından geldi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
• Son 14 gün içinde yakınlarından herhangi birisi solunum <u>sistemi</u> hastalığı nedeni ile hastaneye yattı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
• Son 14 gün içinde sizin veya hane halkından birinin ateş, öksürük veya solunum sıkıntısı şikayeti oldu mu?	☐ Evet ☐ Hayır
• Kesin ya da olası <u>Covid</u> 19 hastası ile korunmaksızın <u>temasiniz</u> var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
• Umreden gelen ya da karantinaya alınan bir birey ile <u>temasiniz</u> var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
• Ebeveynin çalıştığı iş yerinde <u>Covid</u> 19 tanısı alan <u>bireyler</u> var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
• <u>Hasta Adı-Soyadı:</u>	Vücut Sıcaklığı:
• <u>Hasta Yakını:</u>	Vücut Sıcaklığı:
Yukarıdaki soruların hepsine yanıt HAYIR ise düşük riskli olarak kabul edilir	

Şekil III. COVID-19 vaka sorgulama kılavuzu.

Tablo II. COVID-19 olası vakalarının klinik özellikleri ve epidemiyolojik özelliklerine göre sınıflandırılması.

Olası Vaka	Klinik Özellikler / Epidemiyolojik İlişki
A	1. Ateş veya akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE 2. Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE 3. Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakınının yurt dışında bulunma öyküsü VEYA
B	1. Akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE 2. Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden VEYA
C	1. Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE 2. Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)*, VE 3. Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
D	1. Ani başlangıçlı ateş ile birlikte öksürük veya nefes darlığı olması ve burun akıntısı olmaması
Kesin Vaka	1. Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

· Olası vaka tanımına ait klinik özellikler ve epidemiyolojik ilişki tablosu, Covid 19 şüphesi olan hastaların yönetiminde kullanılmak üzere T.C. Sağlık Bakanlığı Covid 19 Rehberi (11.03.2020) dikkate alınarak oluşturulmuştur.

Olası/Kesin COVID-19 Hastalarının Değerlendirilmesi

Stabil COVID-19 şüphesi olan hastalar ön triyajda belirlenerek izole odalara alınır. Stabil olmayan, semptomları ya da temas öyküsü tam olarak bilinmeyen hastalara üst düzey KKE sağlanarak müdahale edilmelidir. Acil ekibinin bu ekipmanları nasıl kullanacağı ile ilgili sık pratik yapması, acil servislerde her odada KKE'nin nasıl giyilip çıkarılacağı konusunda posterlerin bulundurulması önemlidir. Ayrıca acil serviste temiz kıyafetlerin giyildiği istasyonların oluşturulması ve bu alana da posterlerin asılması gerekir. Özellikle KKE'nin çıkarılması sırasında enfeksiyonun yayılma riski yüksek olduğundan odaların içerisinde de adım adım bu basamakları gösteren posterler bulundurulmalıdır.

Acil serviste her zaman olduğu gibi tüm hastalar triyaj sonrasında birincil ve ikincil değerlendirme yapılarak stabilize edilir. Birincil değerlendirme; hastalığın ciddiyetini belirlemek için 30 saniye ya da daha kısa bir süre içerisinde yapılmalıdır. Vital bulgular ile birlikte hava yolu, solunum, dolaşım, nörolojik durumu ve

çevresel maruziyeti, yani ABCDE değerlendirmesini içerir. İkincil değerlendirme ise; tepeden tırnağa kadar hastanın detaylı değerlendirmesini içerir.

COVID-19 bulgu ve semptomları oldukça değişkendir. Çocuklarda erişkinlere göre daha az sıklıkta bildirilse de ateş ve öksürük başta olmak üzere, halsizlik, iştahsızlık, solunum sıkıntısı, miyalji sık görülen şikayetler arasında yer alır. Ayrıca boğaz ağrısı, nazal konjesyon, diyare, bulantı-kusma, tat ve koku kaybı da olabilir. COVID-19 ile enfekte olan hastaların hastalık şiddetinin belirlenmesi; hastanın laboratuvar testlerinin ve görüntülemesinin planlanması, hastaneye yatış ve taburculuk kararı ile tedavi planının yapılması için oldukça önemlidir (Tablo III). Genel olarak asemptomatik, hafif ve bir kısım orta şiddette hastalığı olan hastaların ayaktan takip edilmesi önerilmektedir. Solunum sıkıntısı/yetmezliği, takipne, hipoksi, hipotansiyon, bilinç değişikliği gibi bulguların eşlik ettiği ağır şiddette hastalığı olanlar izolasyon servisine ya da COVID-19 hastaları için düzenlenen ÇYBÜ'ye yatırılır. Çocuklardaki etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte koenfeksiyonlar ve/veya kronik hastalıklar da karar verirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm bu değerlendirmelerin sağlıklı yürütülebilmesi için multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Ayrıca değişen şartlara adapte edilebilen algoritmalar da hasta akışını yönetmek ve COVID-19 şüphesi olan hastaların en hızlı ve uygun bakımı almasını sağlamak için önemlidir. Aynı zamanda bu algoritmalar da COVID-19 şüphesi olmayan diğer hastaların bakımı da dikkate alınmalı, bu hastalar için de tanı ve tedavi süreci olması gerektiği gibi yürütülmelidir.

Tablo III. Çocuklarda olası/kesin COVID-19'un klinik bulgularına göre hastalık şiddetinin sınıflandırılması.

Hafif Hastalık	Orta Şiddette Hastalık	Ağır Pnömoni	Kritik Hastalık
• Viral pnömoni ve hipoksi bulguları olmaksızın semptomatik olan hastalar. • Ateş • Öksürük • Boğaz ağrısı • İştahsızlık • Baş ağrısı • Miyalji	• Ciddi pnömoni bulguları olmayan pnömoni (ateş, öksürük, takipne, solunum güçlüğü, retraksiyonlar) ve oda havasında oksijen saturasyonu $\geq$%93 • Akciğer grafisi başta olmak üzere görüntüleme yöntemleri tanıyı desteklemek ya da komplikasyonları değerlendirmek için kullanılabilir.	• Hastaneye yatırılması gereken pnömonilerdir. • Pnömoni bulguları (ateş, öksürük, takipne, solunum güçlüğü) ile birlikte oda havasında santral siyanoz veya oksijen saturasyonunun $<$%90 olması veya ciddi solunum sıkıntısı bulguları (takipne, inleme, ciddi retraksiyon) veya beslenme bozukluğu veya bilinç değişikliği, nöbet	• ARDS • Sepsis • Septik şok • MISC

Acil serviste yapılan bazı girişim ve uygulamaların da enfeksiyonun bulaş riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle balon-maske ventilasyon, orofarengeal aspirasyon, endotrakeal aspirasyon, nebulizasyon tedavisi, non-invazif ventilasyon, entübasyon ya da resüsitasyon gibi aerosol oluşturan girişimler açısından pratik yapılmalı, acil ekibi bu işlemler sırasında üst düzeyde KKE kullanması gerektiği konusunda eğitilmelidir. Stabil olmayan hastaların entübasyonu sırasında hasta ile olan mesafeyi arttırmak için video laringoskopi, direkt laringoskopiye tercih edilir. Acil servislerde sık kullanılan nebulize ilaçlardan kaçınılmalı, kullanılması mutlaka gerektiğinde ölçülü doz inhaler kullanılması önerilmektedir.

Genel olarak odaların havalandırmasının iyi olması gerekir. En azından girişimsel işlemlerin böyle odalarda, hatta negatif basınçlı odalarda yapılması tercih edilmelidir. Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisinin aerosol oluşturan işlem olduğu tartışmalı olsa da bu uygulama sırasında da KKE'nin en üst düzeyde kullanılması önerilmektedir. Uygun üst düzey KKE, N95, N99 ya da eşdeğeri maske, eldiven, uzun kollu gömlek, gözlük ya da yüz siperliğini içermektedir.

Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme

COVID-19 şüphesi olan hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, prokalsitonin ve akciğer grafisi genel olarak istenen rutin tetkikler arasında yer almaktadır. COVID-19 PCR testi için nazofarengeal sürüntü örneği tüm hastalardan alınırken, diğer solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilecek viral ajanlar açısından solunum yolu viral paneli alınması düşünülebilir. Nazofarengeal sürüntü alınması sırasında KKE uygun şekilde giyilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kan gazı, laktat, koagülasyon parametreleri, ferritin, IL-6, troponin, EKG gibi daha detaylı tetkikler hastaların klinik bulgularına göre planlanabilir.

Kritik hastalarda antibiyotik tedavisi öncesinde kan kültürü alınması gerekir. Çocuklarda toraks bilgisayarlı tomografisi, radyasyonun zararlı etkileri nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Tomografi çekilmesine karar verme aşamasında akciğer ultrasonografisi oldukça yararlıdır. Tekrarlanabilir olması, radyasyon etkisinin olmaması, güvenilir ve ucuz olması avantajları arasında yer alır. Akciğer ultrasonografisi, akciğer grafisi yerine tarama aracı olarak da kullanılabilir.

Taburculuk

Oksijen gereksinimi olan çocukların, ağır ya da kritik hasta çocukların ya da potansiyel kötüleşme ihtimali olan hastaların hastaneye yatırılması gerekir. Kronik hastalığı olmayan ve genel durumu iyi olan hastalar test sonucu beklenmeden taburcu edilebilir. Ateşi ve ağrısı olan hastalara semptomatik tedavi için analjezik-antipiretik tedavi verilebilir. Evde izolasyon ve semptom takibi önerilir. Semptomları kötüleşen, yeni semptomları ortaya çıkan hastalar yeniden acil serviste değerlendirilebilir.

Genel Uygulamalar

Olası/kesin COVID-19 hastaları için radyolojik görüntülemenin yapılacağı alanın ayrı olması ve belirlenmesi önemlidir. Her hasta çıkışı sonrası acil servis odalarının temizliği, enfeksiyon kontrol komitesinin önerileri doğrultusunda yapılmalıdır. Test sonuçlarının sonuçlanma süresinin hızlandırılması da oldukça önemlidir. Stabil olan hastaların test sonuçlarının çıkması beklenmeden taburcu edilmesi hastaların acilde kalış süresini kısaltan çözümler arasında olabilir. Bu durumda hastaların sonuçlarının bildirilmesi için ayrı bir süreç belirlenebilir.

Acil serviste PCR örneği alınmasının iki önemli amacı vardır: Akut solunum semptomlarının etiolojisini tespit etmek ve yataklı servislerde enfeksiyon kontrol amacıyla enfeksiyonu dışlamak. Özellikle yeni enfeksiyonların sayısı yüksek ve test kapasitesi kısıtlı olduğu zaman kısıtlama yapılması gerekebilir.

Acil serviste hasta değerlendirme ve bakım alanlarında, hasta yakınlarının sayısını en az sayıda tutmak oldukça önemli olsa da bunu sağlamak zor olabilir. Hasta yakınlarının da KKE kullanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uymalarının sağlanması oldukça önemlidir.

Poliklinik hizmetlerinin arttırılması acil servis kalabalığını azaltabilir. Acil servisleri hızlı boşaltmak için servislere yatışların hızlanması, tarama sonuçlarının hızlı sonuçlanmasının sağlanması ve optimum sürede taburculukların yapılması kalabalığı önlemek için yapılmalıdır.

Sağlık çalışanları fiziksel ve ruhsal sağlıkları açısından takip edilmelidir. Günlük semptom ve ateş takiplerinin yapılması, çalışma saatlerinin tükenmişliğe yol açmayacak şekilde düzenlenmesi, çalışma ortamlarında ihtiyaç duyulan malzemelerin temin edilmesi ve uygun dinlenme alanlarının ve beslenme

desteğinin sağlanması için çaba gösterilmelidir. Çalışanların psikolojik destek ihtiyacı açısından izlenmesi ve gerekli durumlarda ruh sağlığı destek ve danışmanlık hizmetlerine yönlendirilmesi gerekir.

COVID-19 Pandemisi Sırasında Neler Öğrendik?

1. Pandeminin en başından itibaren çocuk acil servislerine başvuran hasta sayısında belirgin azalma olduğu görüldü.
2. Pandemi sürecinin yönetiminde ulusal ve uluslararası rehberlere uyum ve iş birliği oldukça önemlidir.
3. Her hastanenin bulaşıcı hastalıklarla ilişkili afet hazırlık protokolünün olması gerekir. Fakat her salgında görülen hastalık ciddiyeti, bulaşma yolu, hastaneye başvuran taranması gereken ve bakım verilecek hasta sayısını etkileyen bulaşıcılık düzeyi farklı olabilir.
4. Pandemiler sırasında acil servislerin hazırlığı hasta bakımını ve sağlık çalışanlarının güvenliğini etkilemektedir.
5. Pandemi sırasında çocuk acil polikliniğinin enfekte olması ihtimali olan ve olmayan hastaların ayrı ortamlarda değerlendirilmesini sağlayacak fiziksel ortam ve organizasyon esnekliğine sahip olması gerekir. Acil servisin fiziksel ortamının ve kaynaklarının, “temiz alan” ve “kirli alan” olarak ayrılacak şekilde bölünmesi ya da gelecek pandemiler için tasarlanması gerekir. Bölünmüş acil servislerde hastaların doğru alana yönlendirilmesi ve acil akışının doğru yönetilmesi için rehberlik yapan bir personelin olması, yönlendirme levhalarının yerleştirilmesi önemlidir.
6. Pandemilere hazırlık aşamasında hastane acil durum planının oluşturulması, simülasyon eğitiminin yapılması, uygun ve yeterli miktarda KKE ve izolasyon ortamlarının oluşturulması oldukça önemlidir.
7. Pandemi sırasında enfekte olması ihtimali olan ve olmayan hastaların da acil şikayetleri ya da hayat kurtarıcı müdahalelere gereksinimi olabilir. Mümkünse kritik hasta müdahale odası da enfekte olan ve olmayan hastalar için ayrılmalıdır.
8. Ön triyaj, acil bakım almak için başvuran her hastanın taranması, acil servisteki, hatta hastanedeki tüm alanların temiz tutulması için gereken bir uygulamadır.

9. Hasta sayısının kapasitenin çok üstüne çıkması ihtimaline karşı yedek planlar yapılması ve gerektiğinde bu planlar üzerinden çalışma sürecinin düzenlenmesi önemlidir.
10. Acil servis, yoğun bakım gibi kritik alanlarda görev yapan sağlık personelinin yetersiz ya da çalışamayacak durumda olması halinde, yedek ekiplerin belirlenmesi ve planlanması, bu bilgilendirmenin tüm personele duyurulması hizmet ve eğitimin devamı için oldukça önemlidir.
11. Sağlık personelinin ivedilikle aşılması gerekmektedir.
12. Acil servise başvuran hastaların oldukça önemli bir kısmının son 14 gün içerisinde olası ya da kesin COVID-19 vakaları ile yakın teması olduğu, temas öyküsü vermeyen bir kısım hastanın da yakın akrabalarında kanıtlanmış COVID-19 vakası olduğu görülmektedir. Bu nedenle sosyal izolasyon pandemi sırasında enfeksiyonun yayılımının engellenmesi için mutlaka gereklidir.
13. Çocuk acil servisine hastaların pandemi öncesi dönemde en sık 17:00-23:00 saatleri arasında başvurduğu biliniyordu. Pandemi döneminde de başvurunun yoğun olduğu saatlerin benzer şekilde olduğu görüldü. Başvuru yoğunluğunun takibi, acilde çalışan ekiplerin planlanması açısından önemlidir.
14. Pandeminin başından itibaren giderek artan yoğunlukta temiz alanda COVID-19 şüphesi olmayan ya da temas öyküsü vermeyen hastaların da COVID-19 ile enfekte olabildiği görüldü. Bu nedenle acil serviste her alanda çalışan ekiplerin KKE'yi doğru ve gerektiği şekilde kullanması oldukça önemlidir.
15. Özellikle klinik özellikleri uyumlu olan ya da enfekte kişi ile teması olan hastalarda negatif nazofarengeal sürüntü testine göre değil hastanın kliniğine göre tedbirler alınmaya devam edilmelidir.
16. Özellikle acil servisin yoğun olduğu saatlerde personelin korunması çok daha zor olabilir. Bu nedenle KKE kullanma kurallarına daima uyulması, gevşetilmemesi oldukça önemlidir.
17. Eve gönderilen tüm hastalara, semptomların kötüleşmesi ya da yeni semptomların ortaya çıkması durumunda tekrar hastaneye başvurmaları söylenmelidir.

18. Solunum semptomları olan ya da ileri görüntüleme kararı verilecek hastalarda akciğer ultrasonografisi oldukça faydalıdır.
19. Pandemi döneminde hastaneye başvuran hasta ve hasta yakınlarının, ağırlı bir girişim yapılmayacaksa bile daha gergin ve endişeli olduğu izlendi. İzole odada beklemeleri ve acil servise başvuruları sırasında pandemiden önceki döneme göre farklı bir durumla karşılaşp karşılaşmayacakları konusundaki bilinmezlikler nedeniyle bu gerginliklerinin arttığı düşünöldü. Ailelerin süreç konusunda bilgilendirilmesi önemlidir.
20. Acil serviste COVID-19 şüphesi olan hastalar tek kişilik izole odalara alınmalı ve odaların kapısı kapanmalıdır. Gelecek pandemiler için acil servislerin negatif basınçlı odalar bulunacak şekilde tasarlanması gerekir.
21. Pandemilere akademik ve tıbbi hazırlık yapılırken, aynı zamanda çocukların psikolojik olarak iyi olmasına da özen gösterilmelidir. Çocukların küçük yetişkinler olmadığı daima akılda bulundurulmalıdır. Çocuklar için özellikle tam KKE giyilmesinin de bir korku kaynağı olduğu göröldüğünden çocuk acil servisleri için çocuk dostu ortamların oluşturulması oldukça önemlidir.
22. Özellikle yatması gereken ve ebeveyni olası ya da kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu olan çocukların ailesiyle birlikte olması sağlanmalıdır. Bu nedenle yatması gereken çocuklar için tıbbi, hemşirelik, beslenme ve psikososyal destek ihtiyaçları da göz önünde bulundurularak çocuk dostu bir ortam hazırlanması önemlidir.
23. Hasta yatış ve taburculuk kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerekir.
24. Acil sağlık hizmetleri ile koordinasyon, telefon triyajını da içerecek şekilde acil servise başvuran hasta akışının güvenli bir şekilde sağlanması için oldukça önemlidir.
25. Sağlık çalışanları ve özellikle ön cephede çalışan acil servis ekibi COVID-19 pandemisinden olumsuz etkilenmiş olabilir ve etkilenmeye devam etmektedir. Bu nedenle bu olumsuzlukların takibi ve düzeltilmesi için çözüm önerileri sunulmalıdır.
26. Pandemi sırasında tüm sorunların paylaşılması, klinik önemli kararlara ekip olarak karar verilmesi, hastane yönetimi, anabilim dalı başkanı ve enfeksiyon kontrol komitesi ile yakın iş birliği başarının anahtarıdır.

27. Acil servis fiziki koşullarının oldukça önemli olduğunun bir kez daha anlaşıldığı COVID-19 pandemisi ile gelecek pandemilere bu koşulların düzeltilmesi için şimdiden hazırlık yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Pandemiler sırasında temel hedef, hastalara yüksek kaliteli ve etkin acil bakım hizmeti verilirken, sağlık çalışanlarının güvenli ortamlarda çalışmasını sağlamaktır. Tüm hastaların ve sağlık personelinin korunabilmesi için acil serviste olası ya da kesin COVID-19 hastalarının erken tanınması ve izolasyonu oldukça önemlidir. Bu hedefe ulaşmak için pandemiler sırasında hastanelerin organizasyonu, pandemi eylem planının pandemi öncesinde oluşturulmuş olması ve eylem planına göre tatbikat yapılmış olması gerekir. Ayrıca hastane- nin tüm birimlerinin birbiri ile yakın iş birliği yapması, hasta akışının eylem planı doğrultusunda yönetilmesi, çocuk acil servislerinin pandemi eylem planı doğrultusunda düzenlenmesi, enfeksiyonun yayılması ve hasta bakım hizmet- lerinin pandemiden önce olduğu gibi aksamadan yürütülmesi için bir gerek- liliktir.

KAYNAKLAR

1. Auerbach MA, Abulebda K, Bona AM, Falvo L, Hughes PG, Wagner M, Barach PR, Ahmed RA. A National US Survey of Pediatric Emergency Department Coronavirus Pandemic Preparedness. *Pediatr Emerg Care* 2021;37:48-53.
2. Bressan S, Buonsenso D, Farrugia R, et al. Preparedness and Response to Pediatric COVID-19 in European Emergency Departments: A Survey of the REPEM and PERUKI Networks. *Ann Emerg Med* 2020;76:788-800.
3. CDC. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) infection control. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>. Erişim Tarihi: 03.04. 2021.
4. Çocuk Acil Servisi COVID-19 olgu yönetim algoritmaları. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği. Erişim: [http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/protokoller/covid-19 olgu-yonetimi.pdf](http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/protokoller/covid-19%20olgu-yonetimi.pdf). Erişim Tarihi: 23.05.2020.
5. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). T.C.Sağlık Bakanlığı: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>. Erişim tarihi: 9 Ekim 2020.
6. Di Somma S, Paladino L, Vaughan L, Lalle I, Magrini L, Magnanti M. Overcrowding in emergency department: an international issue. *Intern Emerg Med* 2015;10:171-5.
7. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:312-5.
8. Fleisher GR, Ludwig S. Textbook of pediatric emergency medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.:20-33.
9. Freund Y. The challenge of emergency medicine facing the COVID-19 outbreak. *Eur J Emerg Med* 2020;27:155.
10. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1757-1766.
11. Garcia-Castrillo L, Petrino R, Leach R, et al. European Society For Emergency Medicine position paper on emergency medical systems' response to COVID-19. *Eur J Emerg Med* 2020;27:174-177.
12. Garcia-Castrillo L, Petrino R, Leach R, et al. European Society for Emergency Medicine position paper on emergency medical systems response to COVID-19. *Eur J Emerg Med* 2020;27:174-177.
13. Getting your workplace ready for COVID-19. World Health Organization: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-pdf>. Erişim tarihi: 3 Mart 2020.
14. Ghebreyesus TA.WHO Director-General's opening remarks at the mediabriefing on COVID-19 – 11 March 2020.<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director->

- general-s-opening-remarks-at-themedia-briefing-on-covid-19%2D%2D11-March-2020. Erişim tarihi: 22 Haziran 2020.
15. Green NA, Durani Y, Brecher D, DePiero A, Loiselle J, Attia M. Emergency Severity Index version 4: a valid and reliable tool in pediatric emergency department triage. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:753-7. Epub 2012/08/04. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182621813. PubMed PMID: 22858740.
 16. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected or confirmed external icon. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-2021.1> Erişim Tarihi: 03.04. 2021.
 17. Jöbges S, Vinay R, Luyckx VA, Biller-Andorno N. Recommendations on COVID-19 triage: international comparison and ethical analysis. *Bioethics* 2020;34:948-59.
 18. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104:246-51.
 19. Mayo PH, Copetti R, Feller-Kopman D, Mathis G, Maury E, Mongodi S, et al. Thoracic ultrasonography: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45:1200-11.
 20. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 2020; 323: 1610-1612.
 21. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020; 76: 71-76.
 22. Standard Precautions for All Patient Care, Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/basics/transmission-based-precautions.html>. Erişim Tarihi: 6 Ocak 2016.
 23. The Lancet. COVID-19: learning from experience. *Lancet* 2020;395:1011.
 24. Walker DM, Tolentino VR. COVID-19: The impact on pediatric emergency care. *Pediatr Emerg Med Pract* 2020;17 (Suppl 6-1):1-27.
 25. Why is pandemic preparedness planning important? European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/preparedness/why-pandemic-preparedness>. Erişim tarihi: 4 Haziran 2020.
 26. World Health Organization. Getting your workplace ready for COVID-19. Updated in March 3, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-19.pdf>. Erişim tarihi: 5 Haziran 2020.
 27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus 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; 323: 1239-1242.

COVID-19 PANDEMİSİNDE ÇOCUK ACİL SERVİSİNDE AEROSOL OLUŞTURAN İŞLEMLERİN YÖNETİMİ

Dr. Hande YİĞİT*, Dr. Özlem TEKŞAM**

Yeni Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19), pandemisinin önlenmesi ve enfeksiyonun kontrolü için SARS CoV-2'nin bulaş şeklinin ve enfeksiyonu oluşturan faktörlerin belirlenmesi kritik önem taşımaktadır. Virüsün esas olarak iki metreye kadar taşınabilen ve canlı virüsü içeren enfekte materyalin inhalasyonu veya kontamine yüzeylere temas ile bulaştığı kabul edilmektedir.

Üst solunum yolu sekresyonları ve balgam viral yükün en fazla bulunduğu materyallerdir. Bulaşın esas olarak damlacık yoluyla (havada asılı duran rölatif olarak daha büyük partiküller), doğrudan hasta ile ya da enfekte yüzeylere temas yoluyla ya da havada daha uzun süre asılı kalan aerosoller ile olduğu düşünülmektedir. Büyük partiküller yerçekiminin etkisiyle yüzeylere düşer, havada asılı kalmazlar. Böylece yüzeylerin kontaminasyonuna ve bu yüzeylere temas ile bulaşa neden olurlar. Ancak daha küçük partiküller aerosollerini oluşturur, havada uzun süre asılı kalır ve daha uzak mesafelere taşınarak COVID-19'un daha fazla yayılmasına neden olurlar. Büyük partiküller inhalasyon sırasında üst hava yolunda kalır, buna karşılık daha küçük partiküller ise alt hava yolunda birikir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Önleme Merkezi (CDC) 5 µm'den daha büyük olan partikülleri "damlacık", ≤5 µm olan partikülleri ise "aerosol" olarak sınıflandırmaktadır. Ancak ağız ve burundan alınan büyük partiküller hızla buharlaşmaya uğrayabilir, çapı küçülür ve aerosollere dönüşebilir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

Enfekte olmuş insanların hava yolu ve nazal pasajı SARS CoV-2 virüsünün major rezervuarıdır. Virüs sadece aerosol oluşturan işlemlerle değil, öksürme, hapşırma, nefes alma ve hatta konuşma ile ortaya çıkan damlacık ve aerosoller ile ortama yayılır. Bulaşı etkileyen faktörler damlacığın büyüklüğü, her damlacıktaki virüs yükü ve damlacığa maruz kalma süresidir. Öncesinde enfekte bir kişinin bulunduğu ve yeterince havalandırılmayan odaya sonradan giren kişilere nadiren de olsa bulaş olabilmektedir. Enfekte bir kişiyle havalandırması iyi olmayan kapalı bir ortamda 15 dakika ve üzerinde temas edildiğinde bulaş riski çok artmaktadır. Bu nedenle kapalı ortamların özellikleri (ortamın büyüklüğü, havalandırması, ısıtma ve havalandırma sistemleri) aerosollerin yayılması için oldukça kritiktir. Havalandırmanın yetersiz olduğu küçük alanlarda, aerosollerin konsantrasyonu fazla olabilir, bu durum bulaş ve yayılma hızlanmasına sebep olabilir.

Pandeminin erken dönemlerinde, orijinal SARS-CoV-2'nin daha önce aerosol ile yayıldığı gösterilmesine rağmen hastalığın yayılmasında damlacıkların daha önemli bir rol aldığı düşünülüyordu. Ancak daha sonra hastalığın aerosoller ile de bulaştığını gösteren çok sayıda çalışma sonucunda, DSÖ ve Hastalık Önleme Merkezi aerosol ile bulaşın önemli olduğuna dikkat çekmeye başladı.

Acil servislerde astım, pnömoni, hiperkapni, sepsis, travma, nöromusküler hastalıklara bağlı olarak solunum sıkıntısı/solunum yetmezliği tablosunda başvuran hastalarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu gibi durumlarda oksijen tedavisi, inhaler tedavi, non-invaziv ve invaziv solunum desteği gerekliliğine derhal karar verilerek uygulanması gerekebilir. Ancak acil uygulanması gereken bu gibi girişimler aerosol oluşmasına neden olduğundan sağlık personeline enfeksiyonun bulaşma riskini artırır. Bu nedenle COVID-19 pandemisiyle birlikte bu gibi işlemlerin acil servislerde uygulanması sırasında dikkat edilmesi gereken kurallar gündeme gelmiştir.

İnsanlar nefes alırken, konuşurken, öksürürken su ve mukustan oluşan, virüsler de dahil olmak üzere enfeksiyöz materyalleri de içeren partiküller salınır. Bu partiküllerin boyutu oluşum mekanizması ve kaynak aldığı yere de bağlı olarak 0,01-1000 µm arasında değişebilmektedir. Öksürük ile ortama salınan partikül sayısının 308.600'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Aerosol tedavisi akciğer hastalıklarında uygulanan temel tedavilerden biri olmasına rağmen solunumsal patojenlerin yayılmasına da sebep olmaktadır. Çalışmalarda ae-

rosol tedavisi sırasında oluşan partikül boyutlarının 0,860-1,437 µm arasında değiştiği ve yaklaşık %50'sinin kapalı ortamda birkaç saat havada asılı kaldığı gösterilmiştir. Aerosol tedavisi sırasında kullanılan cihaz, ara yüz, hastanın kliniği ve oksijen akış hızı ile birlikte odanın boyutları ve düzeni, hava türbülansı ve sıcaklık, oluşan partiküllerin dağılımını ve ortadan kaybolma süresini etkilemektedir. Virüslerin canlılığı ise virüs ailesi, fonksiyonel yüzey özellikleri, damlacığın oluşma şekli, ortam özellikleri ve ortamda kaldığı süreye bağlı olarak değişebilmektedir.

Çalışmalarda, uygulanan girişimlerin aerosol oluşturma riskleri ile ilgili farklı görüşler olduğu görülmektedir. Ülkelere ve uzmanlık derneklerine göre aerosol oluşturan işlemler çok farklı sınıflandırılmaktadır. Örneğin “solunum fonksiyon testi”, Hastalık Önleme Merkezi tarafından “aerosol oluşturan girişim olarak kabul edilmezken, Amerikan Toraks Derneği tarafından “aerosol oluşturan işlem” olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle uygulayıcıların solunum fonksiyon testini “aerosol oluşturan işlem” olarak kabul etmesi ve gereken tedbirleri alması önerilmektedir. Benzer şekilde nazogastrik sonda takılması da bazı çalışmalarda “aerosol oluşturan işlem” olarak değerlendirilirken, bazı çalışmalarda “aerosol oluşturmayan işlem” olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle hava yolu açıklığını sağlayan ve hava yolunu ilgilendiren tanı ve tedavi yöntemlerinin aerosol oluşturduğu kabul edilmektedir (Tablo I).

Genel olarak aerosol oluşturduğu kabul edilen işlemlerin, acil olarak gerekmedikçe, olası ya da kesin COVID-19 hastalarına uygulanması önerilmemektedir. Ancak aerosol oluşturan işlem/girişim uygulanması gerektiğinde bakım verenler ve sağlık çalışanlarının enfeksiyon riskini azaltmak adına, kişisel koruyucu ekipman ihtiyacının dikkate alınması oldukça önemlidir. İşlemler mümkünse negatif basınçlı odada, negatif basınçlı oda yok ise uygun izolasyon sağlanmış bir alanda uygulanmalıdır. Sağlık çalışanlarının bu işlemler sırasında mutlaka kişisel koruyucu ekipmanı (KKE) (eldiven, maske, bone, uzun önlük, N95 maske, gözlük, siperlik) tam olarak giymesi gerekir. Aerosol oluşturan işlemlerde KKE'nin en önemli parçası yüze tam oturan solunum maskeleridir (FFP2, N95 ve eş değerleri) ve diğer parçalarla birlikte uygun şekilde giyilmelidir. Bu gibi işlemler sırasında yalnızca cerrahi maske kullanılması yeterli değildir. Ancak solunum maskeleri daha uzun süreli kullanmak istenirse üzerine cerrahi maske takılarak kullanılabilir.

Sağlık çalışanları için en fazla aerosol oluşturan girişimler; endotrakeal entübasyon, acil trakeostomi açılması, invaziv olmayan ventilasyon ve balon-maske ile ventilasyondur. Ayrıca pozitif basınçlı ventilasyon, yüksek frekanslı osilatuvar ventilasyon, göğüs fizyoterapisi, nebulizasyon tedavisi, balgam indüksiyonu ve bronkoskopi de aerosol oluşturan işlemler olarak bilinmektedir (Tablo I). Bu yazıda çocuk acil servislerinde sık kullanılan aerosol oluşturan işlemlerde dikkat edilmesi gereken hususlar ve uygulama önerileri aşağıdaki başlıklarda özetlenmektedir.

Tablo I. Aerosol oluşturan işlemler

• Endotrakeal entübasyon • Ekstübasyon • Trakeostomi /trakeotomi girişimleri (aspirasyon, kanül değişikliği de dahil) • Balon maske ile ventilasyon • Non-invaziv mekanik ventilasyon • Ventilatör devrelerinin ayrılması • Kardiyopulmoner resüsitasyon • Bronkoskopi • Bronkoalveolar lavaj • Kapalı sistem yapılmayan trakeal aspirasyon • Ağız-burun aspirasyonu • Nebulizasyon tedavisi	• Pozitif basınçlı ventilasyon • Göğüs fizyoterapisi • Balgam indüksiyonu • Yüksek akımlı nazal oksijen uygulaması • Diş tedavisi • Nazogastrik tüp takılması • Larengeal maskenin takılması ve çıkarılması • Kan ve dokuların inhalasyonu ile oluşan işlemler • Solunum fonksiyon testi • Üst hava yoluna yapılan girişimler • Torasik cerrahiler • Maksillofasiyal cerrahiler
---	--

Nazofarengeal / Orofarengeal Sürüntü Örneği Alınması

Ayaktan başvuran ya da hastanede yatmakta olan hastalardan COVID-19 tanısı için nazofaringeal (NF) ve orofaringeal (OF) sürüntü örneği alınarak polimeraz zincir reaksiyonu (“*polymerase chain reaction*”, PCR) testi yapılmaktadır. Bu işlemin aerosol oluşturma riskiyle ilgili literatürdeki çalışmalarda kesin bir sonuç gösterilememiştir ve bu nedenle tam bir fikir birliği yoktur. Aerosol oluşturan tedavi ve girişimlerin sınıflandırıldığı bir derlemede NF ve OF sürüntü örneği alınmasının, 34 çalışmanın dokuzunda aerosol oluşturan işlem, onunda muhtemel aerosol oluşturan işlem ve on beşinde aerosol oluşturmayan işlem olarak gruplandırıldığı görülmektedir.

Nazofaringeal ve OF sürüntü örneği alınmasının aerosol oluşturma riski kesin olarak ortaya konmamış olsa da pratik uygulamada örnek alacak olan sağlık personelinin KKE'yi tam olarak giyerek işlemi yapması önerilmektedir. Entübe hastalarda ise COVID-19 testi için örnek alınması gerektiğinde endotrakeal yolla alt solunum yolundan alınması tercih edilir. Benzer şekilde KKE'nin bu işlem sırasında da tam olarak giyilmesi önemlidir.

Oksijen Tedavisi

Spontan solunumu olan hastalara uygulanan tüm oksijen verme yöntemlerinin tartışmalı olsa da aerosolizasyon ve bulaş riski taşıdığı düşünülmektedir. Yüz maskesi, nazal kanül ve helmet ile oksijen uygulamasının, yüksek akımlı nazal oksijen ve noninvaziv mekanik ventilasyonla karşılaştırıldığında daha düşük bulaş riski taşıdığı düşünülmektedir. Risk diğer aerosol oluşturan işlemlere göre daha düşük olsa da aerosol oluşturan işlemlerde alınması gereken önlemler ve uyulması gereken kurallar oksijen verilecek hastalar için de uygulanmalıdır. Yeni nesil cihazların, eskilerine göre daha az dağılıma neden olduğu düşünülmektedir. Uygun kişisel koruyucu ekipmanın kullanılmaması solunum destek tedavisinin arttırılması gereken hastalarda trakeal entübasyonu geciktirebilir. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi rutin olarak entübasyon sırasında önerilmemektedir.

Düşük akımlı nazal oksijen (normal nazal kanül ile <5 lt/dk) apne sırasında oksijenizasyonu sağlayabilir ve bu nedenle entübasyon sırasında hipoksinin ciddiyetini azaltabilir. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında viral aerosol oluşturma ihtimalinin daha düşük olduğu düşünülebilir. Entübasyon sırasında kullanılması konusunda kesin bir kontra endikasyon olmasa da hipoksik olmayan ya da kolay entübasyon yapılması ön görülen hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Nebulizasyon İle İlaç Uygulaması

Nebulizasyon tedavisi ya da nebulizasyon tedavisi sırasında öksürüğün olması ile virüs yüklü aerosollerin çevreye yayılıp yayılmadığı konusu tartışmalıdır. Nebulizasyon tedavisinin sağlık çalışanlarında COVID-19 riskini arttırıp arttırmadığı da tam olarak bilinmemektedir. Ancak aerosolizasyon sağlık

çalışanlarının SARS CoV-2 ile temas süresini potansiyel olarak artıran bir durumdur. Sağlık çalışanlarının tıbbi öyküsü, hasta çocuğun klinik durumu ve nebulize ilacın verileceği fiziksel ortam, sağlık çalışanlarına bulaş riskini etkileyen faktörler arasındadır. Geleneksel jet nebulizatörler, aerosol halinde ilaç uygulaması için sık kullanılan bir yöntemdir, ancak oluşan aerosollerin yaklaşık 2/3'ü ortam havasına verilmektedir. Nebulizasyon tedavisi verilmesi gereken bir durumda şu sorular sorulabilir:

- *Nebulizasyon tedavisi gerekli mi?*

Hastanın klinik durumuna göre nebulize tedavi yerine ölçülü doz inhaler tedavi tercih edilebilir.

- *Belirli bir grup sağlık çalışanı için daha fazla risk mevcut mu?*

Kronik hastalığı olan sağlık çalışanlarını nebulizasyon ile oluşacak bulaş riskinden daha dikkatli bir şekilde korumak gerekir.

- *Diğer önlemler nebulizasyon ihtiyacını azaltabilir mi?*

Örneğin nebulize salbutamol ile ipratropium bromür kombine edilerek verilebilir. Böylelikle sağlık çalışanının maruz kaldığı süre kısaltılmış olur. Daha önemlisi aerosol oluşturan işlemlerin mümkünse negatif basınçlı odada verilmesi tercih edilir.

- *Sağlık çalışanı için riski azaltabilir miyiz?*

Aileler nebulize ilaç uygulama konusunda bilgilendirilebilir ve sağlık çalışanı işlem süresince odadan dışarı çıkabilir.

Acil servise başvuran astım hastalarında nebulize tedavi ihtiyacı daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Ağır astım hastalarının dahil edilmediği çalışmalarla ölçülü doz inhaler ile verilen kısa etkili beta-2 agonistlerin, nebulizatör ile verilen tedavi kadar etkili olduğu bilinmektedir. Ancak ağır ve çok ağır astım atağındaki hastalarda ara yüz ile birlikte ya da tek başına ölçülü doz inhaler kullanımıyla ilgili çalışmaların kanıt düzeyi daha zayıftır. İnhaler ilaçların nebulizatör ile değil, ara yüz ile birlikte ya da tek başına ölçülü doz inhaler ile ("puff") verilmesi önerilmektedir.

Nebulizer tedavi ventilatör desteği verilen hastalarda da gerekebilir. Bu hastalarda ventilatör devresinin kapalı tutulması önemlidir. Bu nedenle jet nebu-

lizer ya da ölçülü doz inhaler ile aerosolize ilacın verilmesi, ventilatöre aracın yerleştirilmesi için devrenin açılması gerekeceğinden önerilmemektedir. Çin’de yapılan bir rehberde ventilatör desteği verilen COVID-19 hastalarında “*mesh*” nebulizer kullanılması önerilmektedir. “*Mesh*” nebulizerler devrede 28 gün kadar kalabilir ve ilaç rezervuarı kapalı devre açılmayacak şekilde tasarlanmıştır. Ayrıca jet nebulizerlerin aksine nebulizasyon kolu solunum devresinden izole olduğu için enfekte sıvıların nebulizasyonuna müsaade etmez. Entübe hastaların ekshalasyon havasındaki partiküller 2 µm’den küçüktür ve bu partiküller havada asılı kalırlar. Bu nedenle sağlık personeli için ciddi risk oluşturur. Filtresiz kullanılan ventilatörlerin ortama 160 kat daha fazla partikül saçması nedeniyle ventilatörlerin ekspiratuvar koluna filtre yerleştirilmesi önemlidir. Bu nedenle mekanik ventilatör tedavisi altında olan hastalarda aerosol ilaçların ortama kolaylıkla geçişi nedeniyle HEPA filtrenin kullanılması kritik önem taşımaktadır.

Bazı durumlarda aerosol tedavisinin göğüs fizyoterapisi ile birlikte verilmesi ve aspirasyon yapılması gerekebilir. Hastalığın akut fazında göğüs fizyoterapisi ile birlikte aerosol ilaç verilmesi önerilmemektedir.

Sonuç olarak spontan solunumu olan, non-invaziv ventile edilen, yüksek akışlı nazal kanül ile oksijen tedavisi alan ya da mekanik ventilatörde olan hastalarda aerosolize ilaç verilmesinin riskli olduğu kabul edilmektedir. Olası ya da kesin COVID-19 tanısı olan hastalara aerosolize ilaç verilecekse hastanın izole edilmesi ya da mümkünse tedavinin negatif basınçlı odada verilmesi gerekir. Aerosol tedavi verilen hastaya bakım veren sağlık personelinin KKE’yi en kapsamlı şekilde giymesi gerekir. Ayrıca hastanın odasına giriş sayısının mümkün olduğunca azaltılması, hastanın bakımından sorumlu olmayan kişilerin hastanın odasına girmemesi de enfeksiyonu kontrol etmek için alınabilecek diğer önlemler arasında yer almaktadır.

Aspirasyon

Entübe hastalarda kapalı aspirasyon sisteminin kullanılması tercih edilmelidir. Bu mümkün değil ise aspirasyon sıklığı minimumda tutulmalıdır. Daha önce SARS salgını döneminde yapılan bir derlemede entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası uygulanan aspirasyon işleminin sağlık personeline virüs bulaşma riskini arttırdığı bulunmuştur.

Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi/ Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Acil servislerde hemodinamik olarak stabil, hipoksik ve hiperkapneik solunum yetmezliği olan, acil endotrakeal entübasyon gerekmeyen hastalarda yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV) tedavileri sık kullanılan uygulamalardır. Yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi, NIV ile karşılaştırıldığında uygulaması daha kolay, hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilen bir yöntemdir ve kullanımı da oldukça yaygınlaşmıştır. Literatürde yüksek akımlı oksijen ile bakteriyel yayılım artışının olmadığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen virüslerin yayılımıyla ilgili henüz net bir çalışma yoktur.

Spontan solunumu olan hastalara verilen oksijen verme yöntemleri ile aerosolizasyon ve bulaş riski; yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi ve NIV’de daha fazladır. Pandemi ile birlikte bu yöntemlerin acil servislerde uygulanması ile oluşacak aerosolizasyonun COVID-19 bulaşında risk teşkil edebileceği gündeme gelmiştir. Bu nedenle bazı merkezlerde rölatif kontra endikasyon olarak kabul edilmektedir. COVID-19 riski olan hastalarda aerosolizasyon miktarını azaltacağı düşünüldüğünden yüksek akımlı nazal oksijen kanülünün üzerine cerrahi maske takılması önerilmektedir. Ayrıca mümkünse negatif basınçlı odalarda uygulanması, negatif basınçlı oda yok ise uygun izolasyon sağlanmış bir alanda uygulanması, bakım veren sağlık personelinin N95, FFP2 ve eşdeğeri bir maske yanında KKE’yi tam olarak kullanması gerekir. Hastalar yakın takip edilmeli, ilk bir saatte olumlu yanıt alınmamış hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik bozukluğu olan, çoklu organ yetmezliği olan veya bozulmuş mental durumu olan hastalarda NIV’den kaçınılması önerilmektedir. NIV uygulanan hastalarda öncelikle helmet (miğfer) maske, eğer helmet bulunamıyorsa tam yüz maskesi devreye filtre eklenerek kullanılabilir.

Balon-Maske ile Pozitif Basınçlı Ventilasyon

Balon-maske ventilasyon aerosol oluşturan işlemler arasında entübasyon ile birlikte yüksek riskli kabul edilen işlemlerden biridir. Bu nedenle hastanın entübe edilmesi gerekiyorsa mümkünse balon-maske ile pozitif basınçlı ventilasyondan kaçınılmalıdır. Kritik düzeyde arteriyel oksijen desatürasyonu olan

hastalarda nazik bir şekilde düşük basınç ve ucuna filtre takılarak balon-maske ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulanabilir. Balon-maske yerine, mekanik ventilatör yüz maskesi ve filtre kullanılarak da preoksijenizasyon uygulanabilir (CPAP maskesi). Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda apneik oksijenizasyon ve minimal balon ile ventilasyonun aerosol oluşturma riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu yöntemin fonksiyonel rezidüel kapasitesi küçük olan süt çocuğu ve küçük çocuklarda kullanılması için kanıt bulunmamaktadır.

Balon-maske ventilasyon gereken hastalara iki el ile yüze tam ve sıkı bir şekilde oturmuş maske ile az miktarda tidal volüm verilir. Pediatrik ileri yaşam desteğinde “C ve E” şeklinde tutularak önerilen balon-maske ventilasyon, COVID-19 şüphesi olan hastada maske kenarından kaçak olmaması için “V ve E” şeklinde tutularak uygulanmalıdır.

Endotrakeal Entübasyon ve Ekstübasyon

COVID-19 tanılı çocuk hastanın entübasyonu, hastanın klinik bulgularının şiddetinden bağımsız olarak yüksek riskli bir girişimdir. Aerosol oluşturan girişimlere bağlı SARS-CoV-2 bulaşma riskini değerlendiren bir derlemede tüm aerosol oluşturan işlemlerde riskin arttığı, ancak en çok da endotrakeal entübasyonda arttığı vurgulanmaktadır. Bu nedenle hava yolunu yöneten kişi için endotrakeal entübasyon, en yüksek bulaş riski taşıyan bir girişimdir ve uygun KKE’nin işlem sırasında giyilmesi oldukça önemlidir. Sağlık çalışanlarına bu yolla bulaş söz konusu ise hastalığın daha ciddi seyredebileceği üzerinde durulmaktadır.

Aerosol oluşumunu azaltmak için kritik hastalar erken dönemde entübasyon açısından değerlendirilmelidir. Hazırlıksız trakeal entübasyon yapmaya çalışan personelin daha fazla riskte olması nedeniyle entübasyonu geciktirmek yerine erken entübasyon düşünülmelidir. Entübasyona karar verilen hastalar ise hızlı ardışık entübasyon protokolü ile entübe edilmelidir. Öksürmeyi ve solunum sekresyonlarına maruziyeti azaltan anestezi teknikler bulaş riskini azaltır. Entübasyon işleminin sınırlı sayıda kişi ile yapılması, mümkünse üç kişi ile sınırlandırılması önerilmektedir. En deneyimli kişi entübasyonu yapmalı, bir kişi entübasyona yardımcı olmalı ve bir kişi de ilaçları hazırlamalıdır. Kullanıma hazır, minimum sayıda ancak yeterli ve tek kullanımlık malzemelerden oluşan “COVID-19 Hava yolu Çantası” oluşturulması önerilmektedir.

Tablo II’de bu çantada olması önerilen minimum malzeme listesi verilmektedir.

Tablo II. COVID-19 hava yolu çantası

Hava yolu malzemeleri
a. PEEP (“ <i>positive end expiratory pressure</i> ”) valfi
b. Filtre (HMEF ya da HEPA)
c. Endotrakeal tüp, stile
d. Aspirasyon kateteri
e. Serum fizyolojik (kaf için)
f. Oral hava yolu (“ <i>airway</i> ”)
Kişisel koruyucu ekipmanlar: APR (“ <i>air-purifying respirators</i> ”), N95 ve siperlik
İlaçlar

Entübasyon sırasında KKE her zaman tam olarak giyilmelidir. Odadaki herkese hava yolu yönetimi sırasında uygun KKE giymesi önerilmektedir. Çift eldiven kullanımı düşünülmeli, buğu önleyici gözlükler ve/veya mümkünse siperlik kullanılmalıdır. Negatif basınçlı odada entübasyon işlemi yapılmalı, mümkün değil ise uygun izolasyon sağlanmış bir alan kullanılmalıdır. Mümkünse video laringoskop tercih edilmelidir. Entübasyona başlamadan önce tam sedasyon-analjezi sağlanmalıdır. Entübasyon öncesi zor hava yolu öyküsü yok ise öksürüğü baskılamak için nöromusküler bloker kullanılmalıdır. “*End tidal*” CO₂ (ETCO₂) ölçümü yapmak bulaş riskini artırabilir. Bu nedenle ya tek kullanımlık kapnometri tercih edilmeli ya da ETCO₂ cihazı filtre sonrasında takılmalıdır. Kafli endotrakeal tüp tercih edilmeli, vokal kordların 1-2 cm aşağısına yerleştirilmeli ve entübasyondan hemen sonra kaf şişirilmelidir. Trakeal entübasyon tamamlandıktan ve ventilasyon güvenli bir şekilde sağlandıktan sonra nazogastrik bir tüp yerleştirilmelidir. Kapalı aspirasyon sistemi kullanılmalıdır. Bir nedenle sistem açılacak ise izlenecek adımlar şöyledir: Ventilatörü durdur - Tüpü klemple - Bağlantıyı ayır - Set tarafının ağzını kapat - İşlemi yap - Seti bağla - Tüp klem-pini aç - Ventilatörü aç. Tek kullanımlık koruyucu ekipman kullanım sonrası uygun bir şekilde çıkarılmalı ve atılmalıdır. Yeniden kullanılabilir ekipmanlar üreticinin talimatları doğrultusunda dekontamine edilmelidir. Son aerosol üreten işlemten sonra oda 20 dakika havalandırılmalı ve temizlenmelidir. Olası ya da kesin COVID-19 hastalarının acil endotrakeal entübasyonu sırasında dikkat edilmesi gereken kısa bilgiler Tablo III’te verilmektedir.

Tablo III. Olası ya da kesin COVID-19 hastalarının acil endotrakeal entübasyonu sırasında dikkat edilmesi gereken kısa bilgiler

1.	Entübasyon sırasında personel sayısını kısıtlayın: entübasyon yapacak kişi, bir yardımcı, bir ilaç tedavisini veren ve hastayı monitörize edecek kişi, dışarda da başka bir ya da daha fazla yardımcı bulunmalı.
2.	Entübasyon işlemi en tecrübeli kişi tarafından ve mümkünse tek denemede yapılmalı, tekrarlayan denemeler ekibi kontaminasyon riskine sokabilir.
3.	Covid-19 entübasyon arabası, çantası ya da kiti oluşturulmalı.
4.	Acele edilmemeli, ilk denemede başarılı olmak için en iyi hazırlık yapılmalı.
5.	Daha önce denenmeyen bir girişim ilk defa yapılmamalı.
6.	Malzemelerin çalışır durumda olduğunu odaya girmeden önce kontrol edin ve tüm malzemelerin nasıl kullanıldığını bilin.
7.	Odanın dışında da hava yolu ekipmanları ve gerekebilecek tüm ilaçlar hazır bulundurulmalı.
8.	Oda içerisinde nasıl iletişim kurulacağına karar verin.
9.	Kişisel koruyucu ekipman (KKE) her zaman tam olarak giyilmelidir (Eldiven, maske, bone, uzun önlük, N95 maske, gözlük, silinebilir ayakkabı/ayakkabı kılıfı). Çift eldiven kullanımı düşünülmeli, buğu önleyici gözlükler ve/veya mümkünse göz koruma kullanılmalı.
10.	Mümkünse negatif basınçlı odada entübe edin.
11.	Zor hava yolu yaklaşım algoritmaları olmalı.
12.	Ekip üyeleri sürekli birbirini potansiyel kontaminasyon açısından takip etmeli.
13.	Odada mümkün olduğunca az yüzeye dokunulmalı.
14.	Sağlık personeli odaya girmeden önce plan bildirilmeli, öncesinde bir kontrol listesi kullanılmalı.
15.	Hava yolunda zorluk yaşandığı takdirde en uygun yöntemi kullanın: • İki kişi ve iki el ile balon-maske ventilasyon • Video laringoskopi • İkinci kuşak supraglottik malzemeler
16.	Filtre kullanılmalı
17.	Kafli endotrakeal tüp tercih edilir, ventilasyon başlamadan önce kaf 20-30 cmH ₂ O olarak şişirilmeli, tüpün seviyesi not edilmeli.
18.	Kapalı aspirasyon sistemi kullanılmalı.
19.	Trakeal entübasyon tamamlandıktan ve ventilasyon güvenli bir şekilde sağlandıktan sonra nazogastrik bir tüp yerleştirilmeli.
20.	Entübe hastalarda COVID-19 için alınacak örneğin, tercihen alt solunum yolundan endotrakeal yolla alınması tercih edilmeli.

Ekstübasyona karar verirken ise mümkün olduğunca hastanın basınç ihtiyacının olmadığından emin olunması gerekir. Trakeal ekstübasyon öncesi hasta aspire edilmeli, ekstübasyon öncesi gereken tüm malzemeler hazırda bulundurulmalıdır. Ekstübasyon sonrası derhal hastaya cerrahi maske takılmalı ya da gerekiyorsa nazal kanül ya da oksijen maskesi hazırda bulundurulmalıdır. Öksürük refleksini ve aynı zamanda enfekte sekresyonlara maruziyeti azaltmak için sedasyon ve ağrı kesici kullanılması gerekir. Öksürüğü azaltmak için ekstübasyona köprü olarak supraglottik hava yolu cihazlarının kullanılması da düşünülebilir.

Entotrakeal entübasyon sırasındaki aerosol oluşumu, SARS CoV-2 bulaş riski ve riski azaltmak için uygulanabilecek yöntemlerle ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Nefes alıp verme ve öksürme simülatörüyle yapılan bir endotrakeal entübasyon çalışmasında “*high-flow air extractor*” kullanımının aerosollerin yayılımını engellemede etkili olduğu gösterilmiştir. Ekstübasyon sırasında da entübasyonda olduğu gibi yüzeylerin ve virüs yüklü damlacıklarla personelin kontaminasyonu söz konusudur. Ekstübasyon sırasında ağız çevresine gazlı bez kapatılması da aerosol oluşumunu azaltan bir yöntem olarak önerilmektedir. Başka bir seride temiz şeffaf plastik örtülerin kullanılmasının ekstübasyon sırasında aerosolizasyonu ve damlacık yayılımını sınırlandığı, aynı zamanda maliyeti düşük bir uygulama olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle KKE’nin yetersiz olduğu durumlarda bu malzemeler kullanılabilir. Bazı çalışmalarda entübasyon kutusunun (aerosol kutusunun) da entübasyon sırasında bulaşı engellemek için kullanılabilecek bir yöntem olduğu görülmektedir. Ancak ilk denemede başarılı entübasyon oranları daha düşük ve hastanın entübasyonu için geçen sürenin daha uzun olduğu gösterilirken, bulaş riskini azalttığına dair bir sonuç gösterilememiştir. Fakat yine de bu yöntemin ek korunma yöntemi olarak kullanılması, standart koruyucu yöntemlere ilave edilmesi önerilebilir. El hareketleri sınırlı olduğundan kullanmadan önce mutlaka pratik yapılması gerekir.

Hava yolu rehberlerinin çoğunda hasta ve entübasyon ekibinin güvenliği için video laringoskopi kullanılması da önerilmektedir. Video laringoskopi ile ilk entübasyon başarısında artış, başarısız entübasyonlarda azalma, hastanın hava yolu ile entübasyonu yapacak sağlık personeli arasındaki mesafenin artması ve KKE’ye bağlı oluşabilecek zorlukların azalması sağlanabilir. Pandemiyle birlikte pek çok merkez entübasyonda ilk tercih olarak video laringoskopiye

tercih etmektedir ve bu sayede ilk entübasyonda başarı sıklığında da artış görülmektedir.

Kardiyopulmoner Resüsitasyon (KPR)

Pandemiyle birlikte hastaneler hem COVID-19 hastalarına etkin bir şekilde bakım sağlamak hem de sağlık personeline bulaşma riskini en aza indirmek için hızlı bir adaptasyon sürecinden geçmiştir. Ancak hastane içi arrestler ve ani klinik durum kötüleşmesi, sağlık personelinin bulaş açısından riskli duruma düşmesine sebep olabilecek en önemli senaryolardır. Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA) Nisan 2020’de şüpheli ve doğrulanmış erişkin ve çocuk COVID-19 hastaları için temel ve ileri yaşam desteği rehberini yayınlamıştır. Bu rehberde uygulayıcıların hem kendilerini hem de diğer sağlık personelinin gereksiz maruziyetten koruması gerektiği vurgulanmaktadır. Başlıca öneriler şu şekildedir:

1. Olay yerine girmeden önce tüm kurtarıcılar KKE giymelidir.
2. Odadaki personel sayısı azaltılmalı, gerekli olan minimum seviyede tutulmalıdır.
3. Büyük çocuklarda üreticinin boy ve kilo önerileri ile merkezin tecrübeleri doğrultusunda mekanik KPR cihazlarının kullanılması düşünülebilir.
4. Hastanın COVID-19 riski müdahaleye yeni gelen ya da hasta transfer edilecekse kabul edecek olan sağlık personeline açık şekilde bildirilmesi gerekir.
5. Manuel ya da mekanik ventilasyon sırasında HEPA filtre kullanılmalıdır.
6. Sağlık çalışanı tarafından ritim değerlendirildikten ve herhangi bir ventriküler aritmi defibrile edildikten sonra kardiyak arrest gelişmesi halinde, hasta en kısa sürede kafalı tüp ile entübe edilmeli, varsa endotrakeal tüp HEPA filtreli bir ventilatöre bağlanmalıdır.
7. Başarılı entübasyon için ilk deneme en tecrübeli kişi tarafından yapılmalı ve entübasyon sırasında göğüs kompresyonuna ara verilmelidir.
8. Video laringoskop entübe edecek sağlık personelinin aerosol partikülleri-ne daha az maruz kalmasını sağlayacağı için kullanılabilir.
9. Entübasyon öncesi filtreli balon-maske kullanılabilir.

10. Entübasyon gecikecek ise subraglottik hava yolu ya da filtreli balon-maske ile manuel ventilasyon düşünülmelidir.
11. Kapalı devredeyken aerosol oluşumunu en aza indirmek için devre kesintileri minimumda tutulmalıdır.
12. Hastaların bakım hedefleri değerlendirilmelidir.
13. Sağlık sistemleri ve acil servis sorumluları tarafından COVID-19'lu hastaların KPR'sine başlama ve sonlandırma, hastanın risk faktörleri dikkate alınarak hayatta kalma olasılığı ile ilgili tahminde bulunma ile ilgili protokoller belirlenmelidir. Resüsitasyon yapan ekibin riski artarken, kaynaklar özellikle hastalığın yaygın olduğu bölgelerde kısıtlı olabilir. Özellikle yaş, komorbiditeler ve hastalığın ciddiyeti göz önüne alınabilir.
14. COVID-19 hastalarında ekstrakorporeal KPR ile ilgili yeterli veri yoktur.

Çok merkezli olarak yapılan bir anket çalışmasında COVID-19 pandemisi ile birlikte hastane içi resüsitasyon pratiğindeki değişiklikler ve yeni uygulamalar ortaya konulmuştur. Bu anket çalışmasına davet edilen 78 merkezin 48'inde (%62) COVID-19 hastası kabul edilmekte olduğu görülürken, 67 (%86) merkezde yatan hasta acil müdahale sisteminde değişiklik yapılmıştı. En sık yapılan değişiklikler hasta odalarına giren sağlık personeli sayısının azaltılması ve asistan sayısının sınırlandırılması idi. Daha erken entübasyon yapılması (%72), video laringoskopi kullanılması (%86), laringoskopi sırasında göğüs kompresyonuna ara verilmesi (%72) ve KPR sırasında hastanın ventilatöre bağlı bırakılması (%72) en sık uygulanan değişiklikler olarak bulundu.

Sonuç

COVID-19 pandemisi bizlere enfeksiyonun önlenmesi ve kontrol edilmesi yöntemlerini öğretirken, ekip olarak çalışmanın önemini de hatırlattı. Acil serviste olası/kesin COVID-19 hastalarının ön triyaj alanında belirlenmesi, izole odalara alınması ve bu hastaların yönetimi sırasında KKE'nin uygun şekilde giyilmesi oldukça önemlidir. Aerosol oluşturan işlemlerin uygulandığı tüm alanlarda farkındalığın sağlanması, verilecek tedavilerin dozu, sıklığı ve verilme yöntemleri ile uygulanan girişimler konusunda düzenlemelerin yapılması gerekir. Sağlık personelinin aerosol oluşturan işlemler de dahil olmak

üzere artmış bulaş riski taşıyan tüm riskli durumlar ve KKE'nin kullanılması hakkında bilgilendirilmesi, yeterli malzemenin bulundurulması ve özellikle acil servislerde izolasyonun sağlanacağı fiziksel ortamların oluşturulması gerekir. Klinisyenin her türlü senaryoya hazırlıklı olması ve daha önce kullanmadığı malzemelere aşına olması için de pratik yapması oldukça önemlidir. Zamanında, kargaşa yaşanmadan, güvenli ve doğru uygulamaların yapılması, enfeksiyonun önlenmesi ve kontrol edilmesi ile ilgili temel prensiplerin ve uygulamaların sık sık gözden geçirilmesi ile doğrudan ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Fernando SM, Honarmand K, et al. Risk of dispersion or aerosol generation and infection transmission with nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for detection of COVID-19: a systematic review. *BMJ* 2021;11(3).
2. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854–887.
3. Anıl M, Besli E, Derinöz O, et al. Çocuk Acil Servisi COVID-19 Olgu Yönetim Algoritmaları. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2020;7(Suppl-1):1-17.
4. Ari A, Andrade AD de, Sheard M, AlHamad B, Fink JB. Performance Comparisons of Jet and Mesh Nebulizers Using Different Interfaces in Simulated Spontaneously Breathing Adults and Children. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28(4):281–289.
5. Ari A, Fink J, Harwood R, Pilbeam S. Secondhand aerosol exposure during mechanical ventilation with and without expiratory filters: an in-vitro study. *Indian J. Respir Care* 2016; 5(1): 677-682.
6. Ari A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. *Eurasian J Pulmonol*. 2014;16(1):1–7.
7. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med* 2020;167:105987.
8. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi: <https://www.toraks.org.tr> Erişim tarihi: 7 Aralık 2020
9. Bake B, Larsson P, Ljungkvist G, Ljungström E, Olin A-C. Exhaled particles and small airways. *Respir Res* 2019;20(1).
10. Begley JL, Lavery KE, Nickson CP, Brewster DJ. The aerosol box for intubation in coronavirus disease 2019 patients: an in-situ simulation crossover study. 2020;75(8):1014–1021.
11. Cimolai N. Environmental and decontamination issues for human coronaviruses and their potential surrogates. *J Med Virol* 2020;92(11):2498–2510.
12. Ciuzas D, Prasauskas T, Krugly E, et al. Characterization of indoor aerosol temporal variations for the real-time management of indoor air quality. *Atmos Environ*. 2015;118:107–117.
13. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Erişim tarihi: 19 Temmuz 2021
14. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382(16):1564–1567.
15. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With The Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(25):E933–943.

16. Evanoff BA, Strickland JR, Dale AM, et al. Work-Related and Personal Factors Associated With Mental Well-Being During the COVID-19 Response: Survey of Health Care and Other Workers. *J Med Internet Res* 2020;22(8).
17. Hickman J, McNarry AF, Kelly FE. Practical strategies for delivering airway training in the COVID-19 era. *Br J Anaesth*. 2021;127(2):188-191.
18. Hutchings FA, Hilliard TN, Davis PJ, Hutchings F. Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children. *Arch Dis Child*. 2015; 100(6):571-575.
19. Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Work Restrictions for Healthcare Personnel with Potential Exposure to SARS-CoV-2 | CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assesment-hcp.html> Erişim tarihi: 11 Mart 2021
20. Jackson T, Deibert D, Wyatt G, et al. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *BMJ open Respir Res*. 2020;7(1).
21. Lee JH, Rehder KJ, Williford L, et al. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med*. 2013;39(29):247-257.
22. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019;101(1):84–87.
23. Lin H-L, Wan G-H, Chen Y-H, Fink JB, Liu W-Q, Liu K-Y. Influence of Nebulizer Type With Different Pediatric Aerosol Masks on Drug Deposition in a Model of a Spontaneously Breathing Small Child. *Respir Care*. 2012;57(11):11.
24. Lindsley WG, Pearce TA, Hudnall JB, et al. Quantity and size distribution of cough-generated aerosol particles produced by influenza patients during and after illness. *Occup Environ Hyg* 2012;9(7):443–449.
25. Matava C, Collard V, Siegel J, et al. Use of a high-flow extractor to reduce aerosol exposure in tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):e363–366.
26. Matava CT, Julie Yu M, Simon Denning F. Clear plastic drapes may be effective at limiting aerosolization and droplet spray during extubation: implications for COVID-19. *Can J Anesth Can d'anesthésie. Can J Anaesth*. 2020 Jul;67(7):902-904.
27. McGrath JA, Byrne MA, Ashmore MR, Terry AC, Dimitroulopoulou C. A simulation study of the changes in PM_{2.5} concentrations due to interzonal airflow variations caused by internal door opening patterns. *Atmos Environ*. 2014;87:183–188.
28. McGrath JA, Byrne MA, Ashmore MR, Terry AC, Dimitroulopoulou C. Development of a probabilistic multi-zone multi-source computational model and demonstration of its applications in predicting PM concentrations indoors. *Sci Total Environ* 2014;490:798–806.
29. McGrath JA, O'Toole C, Bennett G, Joyce M, Byrne MA, MacLoughlin R. Investigation of Fugitive Aerosols Released into the Environment during High-Flow Therapy. *Pharm* 2019, Vol 11, Page 254. 2019;11(6):254.

30. Miller DC, Beamer P, Billheimer D, et al. Aerosol risk with noninvasive respiratory support in patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians*. 2020 May 21;1(4):521-526.
31. Morgan RW, Kienzle M, Sen AI, et al. Pediatric Resuscitation Practices During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(9):651–660.
32. Moschovis PP, Yonker LM, Shah J, Singh D, Demokritou P, Kinane TB. Aerosol transmission of SARS-CoV-2 by children and adults during the COVID-19 pandemic. *Pediatric Pulmonology*. 2021;1–6.
33. Nazaroff WW. Indoor bioaerosol dynamics. *Indoor Air* 2016;26(1):61–78.
34. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy*. 2017;72:183–200.
35. Remy KE, Lin JC, Verhoef PA. High-flow nasal cannula may be no safer than non-invasive positive pressure ventilation for COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Apr 23;24(1):169.
36. Respiratory Therapy Group, Chinese Medical Association Respiratory Branch. Expert consensus on protective measures related to respiratory therapy in patients with severe and critical coronavirus infection. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Medicine*, 2020,17 (00): E020-E020.
37. Rodríguez-Martínez CE, Sinha IP, Whittaker E, Nagakumar P, Fernandes RM. Nebulization procedures for children with unknown viral status during the COVID-19 pandemic. *J Asthma*. 2020 ;1-2.
38. Saeed H, Mohsen M, Fink JB, et al. Fill volume, humidification and heat effects on aerosol delivery and fugitive emissions during noninvasive ventilation. *J Drug Deliv Sci Technol* 2017;39:372–378.
39. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010;14(46):131–172.
40. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2016; 188(8):567–574.
41. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, ET AL. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. 2020 Jun;75(6):724-732.
42. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *PLoS One*. 2012;7(4):35797.
43. Yıldızdaş D, Kendirli T, Dursun O, et al. Çocuk COVID-19 Hastasının Acil Hava Yolu Yönetimi ve Trakeal Entübasyonu İçin Öneriler. *Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020;18–23.

YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID-19) PANDEMİSİ ÇOCUK ACİL BAŞVURULARINI NASIL ETKİLEDİ?

Dr. Orkun AYDIN*, Dr. Özlem TEKŞAM**

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019 sonlarına doğru ortaya çıkan SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) adlı virüsün sebep olduğu "2019 Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)" kısa sürede tüm dünyaya yayıldı ve salgın 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi. O tarihten bu yana COVID-19 pandemisi hayatın her alanında büyük değişikliklere sebep oldu ve olmaya da devam etmektedir. Pandeminin ilan edilmesi ile birlikte SARS-CoV-2'nin bulaşmasını ve yayılımını engellemek amacıyla "evde kal" uyarıları yapıldı, okullarda eğitime ara verildi ve dünya genelinde değişik kapsamlarda karantinalar uygulandı. Tüm bu değişiklikler sırasında COVID-19 pandemisinden en fazla etkilenen alanlardan biri de şüphesiz sağlık sistemi oldu. Sağlık hizmetlerinin her kesiminde pandemi eylem planı aktive edilirken, sağlık hizmetleri yeniden düzenlendi. Bu gelişmeler sırasında hastaların hastaneye başvurma sıklığında ve klinik ihtiyaçlarında büyük değişimler yaşandı. Bu değişimlerin en fazla hissedildiği alanlar ise pandeminin ön cephesi olan acil servisler oldu.

Pandeminin ilk günlerinde influenza ve diğer solunum yolu virüslerine benzerliği nedeniyle SARS CoV-2'ye karşı çocukların daha hassas olduğu düşünülmüyordu. Ancak pandeminin ilerleyen dönemlerinde SARS CoV-2'nin daha çok erişkin hastalarda yaygın hastalık ve daha ciddi klinik duruma neden ol-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

duğu görölürken, çocuklar daha az sıklıkta enfeksiyona maruz kaldı. Çocuklarda bildirilen vakaların daha çok aile içi bulaşlar şeklinde kümелendiđi gözlemlendi. Alınan tedbirler ve okulların kapatılması ile çocukların SARS CoV-2'ye maruz kalma ve birbirlerine hastalığı bulaştırma riski azaldığından çocuklarda COVID-19'un görölme sıklığı beklendiği kadar yüksek olmadı. Ayrıca çocuklarda hastalık şiddeti erişkinlere göre daha hafif seyretti. Daha hafif semptomların olması ya da asemptomatik vakaların sık görölmesi nedeniyle çocukların daha az test edilmesi de COVID-19 sıklığının daha az rapor edilmesinin bir nedeni olmuş olabilir. Yapılan çalışmalarda çocuk hastaların, total vakaların %5'inden daha azını oluşturduğu saptandı. Benzer şekilde çok sayıda çocuk hastayı kapsayan Avrupa'daki COVID-19 sıklığını değerlendiren bir çalışmaya göre de çocukların sadece %8 kadarının yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyduğu görüldü.

Pandemi döneminde çocuk acil servislerinde bir taraftan enfeksiyon ile ilişkili hastalıklara odaklanmışken, bir yandan da COVID-19 şüphesi olmayan ancak halen asemptomatik hastalık riski taşıyan travma, zehirlenme, istismar, karın ağrısı, nöbet gibi sık görölen diğer şikayetlerle başvuran hastaların tanı ve tedavi hizmetlerine devam edildi. Çocuk acillerin çalışma düzeni hastaların enfeksiyon şüphesi olması ya da olmamasına göre yeniden düzenlendi. Tüm bu değişimler yaşanırken pandemi, acil servislere başvuran hasta sayısında, hastaların triyaj düzeyinde, başvuru ve taburculuk tanılarında ya da hastaneye yatış sıklık ve tanılarında belirgin değişikliklere neden oldu. Çocuklar kreşlere, okullara, sportif faaliyetlere ve diğer aktivitelere dönmeden önce ve döndükten sonra görölen değişikliklerin izlenmesi çocukları daha iyi anlamamızı ve gerek devam etmekte olan pandemi sırasında gerekse gelecek pandemilere hazırlıklı olmamız konusunda bize yol gösterebilir.

Çocuk Acil Servislerine Başvuran Hasta Sayısı ve Triage Düzeyleri

Çocuk acil servislerinin kalabalıklığı tüm dünyayı etkileyen, son yıllarda oldukça iyi bilinen ve nedenlerinin araştırıldığı önemli bir sorundur. Acil bakıma ihtiyacı olmayan hastaların acil servisi kullanmaları, giderek artan hasta sayısının en önemli nedenlerindendir. Ancak acil servislerin uygunsuz kullanımı ile ilgili yapılan tanımlamalardaki çeşitlilik, kalabalıklığa etki eden faktörlerin objektif olarak belirlenmesini engellemektedir. Triage değerlendirmesi ve/

veya kullanılan hastane kaynakları, acil olmayan hastaların tanımlanması için en çok kullanılan kriterlerdir. Farklı çalışmalarda çok acil olmayan çocuk acil servis başvurularının tüm başvurular arasındaki sıklığı %12 ile %65 arasında bildirilmektedir. Acil servise ilk 72 saat içinde yeniden başvurular da acil servis kalabalıklığına katkıda bulunan faktörlerden biridir. Bu durum tanı ve tedavideki muhtemel hatalar ile ilişkili olabilir ve hizmetin sunulmasında kalite belirteci olarak kullanılmaktadır. Pandeminin başından bu yana acil servislere başvuran hasta sayısında büyük değişiklikler olduğu, başvuran hastaların triyaj düzeyinde ve dağılımında farklılıklar olduğu görülmektedir.

Pandeminin özellikle erken dönemlerinde dikkat çeken en önemli değişim, tüm dünyada çocuk acil servislerine başvuran hasta sayısında belirgin azalma olması oldu. İtalya'dan yayınlanan çok merkezli bir çalışmada, 1-27 Mart 2020 tarihleri arasında çocuk acil poliklinik başvuruları aynı dönemin önceki iki yıl başvuruları ile karşılaştırıldığında hasta sayısında %73-88 kadar azalma olduğu saptandı. Bu belirgin azalmanın ailelerin acil servise başvurma kararını etkileyen biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin bir sonucu olduğu görülmektedir. Devam eden süreçte ise daha geniş katılımlı çalışmalarla hem erişkin acil hem çocuk acil servis başvurularında önemli değişiklikler ortaya konuldu. Amerika Birleşik Devletleri'nden yayınlanan 27 çocuk hastanesinin dahil edildiği bir çalışmada pandemi öncesindeki üç yılın çocuk acil servis başvuruları ile pandemi dönemi başvuruları karşılaştırıldığında acil servis başvurularında %45,7 oranında azalma olduğu görüldü. Aynı ülkeden yayınlanan tüm acil başvurularının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise pandemi öncesi dönemle karşılaştırıldığında başvurularda en belirgin azalmanın 14 yaş altındaki çocuklarda olduğu dikkat çekti. Ülkemizde erişkin acil başvurularının ele alındığı tek merkezli bir çalışmada ise erişkin acil servisinde pandemi öncesine göre %47,2 oranında azalma olduğu bildirildi. Çocuk acil başvurularındaki belirgin azalmanın, çocukların COVID-19 pandemisinden erişkinlere göre daha az etkilenmesinin ve ulusal karantina uygulamalarına adaptasyonun bir sonucu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ayrıca okulların kapatılması ve sportif faaliyetlerin durdurulması ile gastroenterit, otit ve diğer viral hastalıkların daha önceki yıllara göre belirgin azaldığı, bu nedenle başvuru sayısında da azalma olduğu düşünülmektedir.

Toplam acil başvuru sayılarında azalma yaşanırken, başvuruların içeriğinde de pandemi öncesi döneme göre belirgin değişikliklerin olduğu görüldü.

Özellikle triyaj düzeyi düşük, herhangi bir tanısal test ihtiyacı duymayan veya hastaneye yatış gerektirmeyen başvurularda ciddi oranda düşüş olduğu görüldü. Yapılan çok merkezli bir çalışmada triyaj düzeyi düşük başvuruların sıklığının pandemi öncesi dönemde %30,7 olduğu, pandemi döneminde ise %23,7'ye gerilediği görüldü. Tek merkezli bir başka çalışmada ise çocuk acil polikliniğine yapılan kritik hasta başvuru sıklığı değerlendirildi. Pandemi- den önceki beş yıl ile pandemi dönemindeki başvurular karşılaştırıldığında kritik hasta başvurusunda da azalma olduğu görüldü. Bu azalma, karantina ve sosyal mesafe uygulamalarının doğrudan ve dolaylı bir sonucu olarak enfeksiyon hastalıkları ve bunların sebep olduğu septik şok, ağır solunum yetmezliği, diyabetik ketoasidoz, status epileptikus gibi tablolardaki azalmalarla ilişkilendirildi. Ayrıca kritik hasta olmaya aday kronik hastaların bu süreçte alınan önlemlerle dolaylı olarak korunduğu ve bu nedenle başvuru sıklığında azalma olduğu belirtildi. Bu sonucun aksine pandemi öncesi üç yılın pandemi dönemiyle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise triyaj düzeyi yüksek olan hastaların başvuru sıklığının, pandemi öncesi döneme göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu çalışmada triyaj düzeyi yüksek olarak belirlenen travma ve yabancı cisim yutması nedeni ile olan başvuruların daha sık olduğu, bu sonucun ise çocukların evde daha fazla zaman geçirmesine bağlı olduğu düşünüldü. Çalışmalardaki farklı tanımlamalar ve kullanılan triyaj sınıflamaları elde edilen sonuçları etkilemiş olsa da genel olarak triyaj düzeyi düşük olan hastaların başvurusu sayısında azalma olduğu görülmektedir.

Acil başvurularındaki azalmanın farklı nedenleri olabilir. Ailelerin COVID-19 korkusu ve sosyal izolasyon nedeniyle görülen diğer enfeksiyonların azalması muhtemel nedenler arasındadır. Hastalık ve alınan tedbirler hakkında bilinmezlik, hastanelerin enfeksiyonun sık görüldüğü alanlar olduğunun bilinmesi de başvuruların azalmasına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak acil olmayan ve hatta acilde muayene olması gerekmeyen hasta başvuruları da azalmıştır. Acil kalabalığı küresel bir sorun olduğu için COVID-19 pandemisi bittikten sonra uygunsuz acil başvurularına dikkat verilmesi gerekmektedir. Acil servisleri uygunsuz kullananlar için tıbbi gereklilik konularında eğitim verilmesi, temel sağlık hizmetlerinin hastane öncesinde güçlendirilmesi ve alternatif sağlık merkezlerine ulaşımın sağlanması, acil servislerin daha doğru kullanılması için alternatif çözümler olabilir.

Geç Başvurular

Acil başvurularındaki değişikliklerle ilgili dikkat çeken bir başka konu da muhtemel COVID-19 bulaşma riski nedeni ile ailelerin çocuklarını hastaneye getirmekten kaçınmaları ve erken tanı alması önemli olan bazı durumlarda hastaların başvuruda geç kalmış olmasıdır. Geç başvurunun önemli sonucu ise morbidite ve mortalitede artışa neden olmasıdır. Acil servise geç başvurular pandeminin erken dönemlerinden itibaren dikkat çekilmeye çalışılan bir konudur. Pandeminin erken dönemlerinde İtalya'dan yayınlanan küçük bir vaka serisinde 12 hastanın acil servise geç başvurduğu bildirildi. Bu seride tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan iki hastanın ağır ketoasidoz, lösemi tanısı alan iki hastadan birinin yedi gündür yüksek ateş, diğerinin ise ağır anemi (hemogloblin 4.2 g/dl), bir hastanın piyelonefrite sekonder sepsis, hipertrofik pılör stenozu tanısı alan bir yenidoğanın uzun süre evde kusma şikayeti nedeniyle hipovolemik şok, çok kusan iki yaşında bir hastanın hipoglisemi, bir hastanın status epileptikus ve pnömoni, abdominal distansiyonu olan bir hastanın wilms tümörü, serebral palsi nedeniyle takipte olan iki hastanın ciddi malnütrisyon ve alt gastrointestinal kanama nedeniyle ve Mowat Wilson tanılı diyaliz tedavisi alan bir hastanın septik şok tablosunda başvurduğu rapor edildi. Bu hastaların yarısına yoğun bakım yatışı gerekirken, dört hastanın kaybedildiği görüldü. Az sayıda hasta da olsa bu vaka serisinde sistematik olarak bakıma ulaşmadaki gecikmelerin takip edilmediği, bu nedenle düşünüldüğünden daha fazla sayıda hastanın benzer şekilde geç başvurmuş olabileceği vurgulandı. Raporda hasta ailelerinin COVID-19 bulaşma endişesi nedeni ile hastaneye zamanında başvurmaktan kaçındığı, hastalardan beşinin ailesinin aile hekimine ulaşmaya çalıştığı, ancak COVID-19 nedeniyle ulaşamadıkları belirlendi. Bu nedenle rutin klinik kontrolüne gelmesi gereken hastaların monitörize edilmesi gerektiği, sağlık bakımı verenler tarafından hastaneye ulaşma konusunda koordinasyonun çok iyi sağlanması gerektiği, gelecek pandemilerde bu durumun mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulandı.

Amerika'dan Mayıs 2020'de yayınlanan bir başka raporda kanser tanısı alan beş hastanın hastaneye geç başvurduğu ve bu hastaların hepsine hayat kurtarıcı müdahalede (kardiyopulmoner resüsitasyon, entübasyon ve perikardiyosentez) bulunduğu, iki hastanın ise bu müdahalelere rağmen kaybedildiği bildirildi. İsrail'den bildirilen bir başka vaka serisinde ise yedi pediatrik apandisit vakası-

nın hepsinin geç başvuruya bağlı olarak komplike apandisit tanısı aldığı, apandisit vakalarının komplikasyon oranının önceki yıllara göre arttığı raporlandı. Haziran 2020’de İngiltere’de hastalar ve başvuru tanıları ile ilgili pediatristlere uygulanan anket sonuçlarına göre en sık geç başvurunun olduğu hastalık tip 1 diabetes mellitus, mortalitede artışa neden olan en sık tanının ise sepsis olduğu görüldü. Tüm bu nedenlerle ailelere önemli durumlarda hastaneye başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır. Geç başvurulara bağlı artan morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi için ailelerin eğitilmesi ve hastanede alınan tedbirler konusunda bilgi verilmesi gerekmektedir.

Taburculuk Tanıları

Çalışmalarda başvuru sayılarındaki değişikliklerin yanı sıra çocuk acil servisine başvuran hastaların tanıları da değerlendirildi. Amerika Birleşik Devletleri’nden yapılan çok merkezli bir çalışmada acil başvuruları arasında en sık görülen tanılar değerlendirildiğinde; pandemi döneminde akut bronşiolit, astım ve otitis media tanılarında %73,9-77,8 arasında değişen sıklıkta azalmanın olduğu, bu sonuçlara paralel olarak yazılan reçete sayısında da azalmanın olduğu görüldü. Bu azalma okulların kapalı olması ve evde kal uyarılarının dolaylı bir sonucu olarak görüldü. Viral enfeksiyonların görülme sıklığındaki azalma astım atak başvurularında da azalmaya neden oldu. Fransa’daki altı merkezden çocuk acil başvurularının değerlendirildiği bir çalışmada pandemi döneminde enfeksiyon nedeni ile olan başvuruların daha önceki üç yıla göre değiştiği, akut gastroenterit, soğuk algınlığı, otit ve akut bronşiolit görülme sıklığında %70 kadar ani bir düşme olduğu, idrar yolu enfeksiyonu sıklığında ise belirgin değişiklik olmadığı bildirildi. Bu düşme benzer şekilde akut enfeksiyon görülme sıklığındaki düşmeye bağlandı. Pandemi sırasında çocuk acil servisine olan başvurulardaki değişiklikleri, başvuru sayısı ve hastaneye yatış sıklığını araştırmayı amaçlayan retrospektif bir başka çalışmada toplam hasta başvuru sayısında %73,2 azalma olurken, azalmanın en çok acil olmayan, triyaj düzeyi düşük olan hastalarda olduğu görüldü. Hastaların tanıları değerlendirildiğinde ise pandemi öncesi iki yıl ile karşılaştırıldığında akut enfeksiyöz başvuru sıklığında anlamlı bir azalma görülürken, travmaya bağlı başvurularda ve mental hastalıklarda anlamlı artış olduğu, buna karşılık kronik hastalığı olan hasta sayısında belirgin bir değişiklik olmadığı görüldü.

Aynı çalışmada hastaneye yatışlarda anlamlı artış olduğu, ancak enfeksiyon ilişkili yatışlarda anlamlı azalma olduğu saptandı. Sonuçlar arasında piyelonefrit tanısı alan hastaların sayısındaki anlamlı artış dikkat çekti. Travmatik yaralanmalarda, altta yatan hastalığı ve mental hastalığı olan hastaların hastaneye yatma sıklığında bir değişiklik saptanmadı.

İngiltere’den yapılan bir çalışmada solunum sıkıntısı, ateş, karın ağrısı, diare ve döküntü en sık görülen beş başvuru nedeni olarak saptandı. Çalışmada pandemi sırasında başvuru nedenlerinin sıklığında belirgin bir değişiklik olmadığı, ancak enfeksiyöz gastroenterit görülme sıklığında azalma olduğu, önceki yıllarda ikinci sıklıkta görülürken muhtemelen el yıkama alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle gastroenteritin dördüncü sıraya düştüğü, astım tanısı olan hastaların ise 9. sıradan 20. sıraya düştüğü görüldü. Bu düşüş ise hava kirliliğinin azalmasına, enfeksiyöz hastalıkların bulaşmasındaki azalmaya ve alerjik etkenlerin azalmasına bağlandı.

Pandemi sırasında karantina uygulamaları kapsamında zamanının çoğunu ev içinde geçiren çocuklarda travma ilişkili başvurularda da önemli değişiklikler saptandı. Fransa’dan yapılan ev içi kazalar nedeniyle çocuk acillere olan başvuruların değerlendirildiği bir çalışmada ev içi kazaların toplam travma nedeni ile olan başvurular içindeki sıklığının %40’dan %74’e yükseldiği bildirildi. Yine Fransa’dan yapılan ve ortopedik acillerin incelendiği başka bir çalışmada ise çocuklarda travma ve fraktür nedeni ile olan başvurularda bir önceki yılın aynı dönemine göre artış olduğu, ciddi ve ameliyat gerektiren fraktürlerin de belirgin olarak arttığı bildirildi. Yapılan başka bir çalışmada da pandemi döneminde acil servise başvuran ev kazaları sayısında artış olduğu; minör yaralanmalar, zehirlenme, yabancı cisim aspirasyonu ve yanıkların, kırıklardan daha sık olduğu görüldü. Bu çalışmaların sonuçları “evde kal” uyarılarının çocukların yaşam tarzında değişikliklere neden olduğu ve değişen risklere maruz bıraktığını göstermektedir. Evde daha fazla vakit geçirmelerine bağlı olarak daha fazla ev kazalarının görüldüğü, bu nedenle ev kazalarının önlenmesine yönelik daha fazla tedbir alınması ve ailelere eğitim verilmesi gerekmektedir.

Pandemi döneminde çocuk acillere yapılan başvurularda önemli değişimin olduğu bir diğer durum da zehirlenmelerdir. Amerika’dan yayınlanan çok merkezli bir çalışmada toplam başvuru sayılarındaki ciddi azalmalara rağmen

zehirlenme nedeni ile olan başvurularda belirgin değişiklik olmadığı görüldü. Amerika’da ulusal zehir danışma hattına yapılan aramaların incelendiği bir raporda ise özellikle temizlik maddeleri ve el dezenfektanları ile olan zehirlenmeler nedeniyle yapılan aramalarda 2018 ve 2019 yıllarının aynı dönemlerine göre %16 ve %20 kadar artış olduğu bildirildi.

Hem pandemi sürecinde hem de pandemi sonrası dönemde üzerinde durulması gereken diğer önemli bir konu ise psikiyatrik hastalıklardır. Fransa’da yapılan ve pandemi dönemi adölesan psikiyatrik hastalıkların incelendiği bir çalışmada, adölesanların tüm sosyal ilişkilerini bir anda kaybetme, okulların uzaktan eğitime geçmesi, sosyal medyada geçirilen zamanın artması, pandeminin sebep olduğu ailesel ekonomik sorunlar ve beklenmeyen kayıplar gibi nedenlerden dolayı adölesanların psikiyatrik açıdan en fazla etkilenme ihtimali olan yaş grubu olduğu, posttravmatik stres bozukluğu, anksiyete ve depresyon nedeniyle acil başvurularının bu dönemde daha fazla olduğu saptandı. Çin’de ise lise öğrencilerinin dahil edildiği bir çalışmada pandemi sürecinde öğrencilerin %25’inde anksiyete ilişkili semptomların ortaya çıktığı görüldü. Okul çağı çocuklarının değerlendirildiği bir başka çalışmada da çocukların %23’ünde depresif semptomların, %17’sinde ise anksiyete ilişkili semptomların olduğu bildirildi. Amerika’da pandemi sürecinin çocuk aciller üzerindeki etkisinin ele alındığı bir çalışmada suisid düşüncesi, madde kullanımı gibi durumların bu dönemde artabileceği, ancak bu hastaların pandemi döneminde sağlık hizmetine ulaşmalarının daha zor olabileceği vurgulandı. Okulların kapanması ile özellikle düşük gelir düzeyi olan çocuklara okullarda verilen psikolojik destek de kesilmiş oldu. Bu destekten yararlanamayanlar için birçok psikiyatri merkezinde acil poliklinikleri açıldı ve evde aileleri desteklemek için tele tıp destekleri oluşturuldu. Bu nedenle hem hastaların hem de ailelerin bu psikiyatrik patolojiler açısından daha yüksek risk altında olduğunun sağlık çalışanları tarafından akılda tutulması önemlidir.

Okulların kapanmasının ve çocukların aileleri ile evde daha fazla zaman geçirmesinin korkulan bir sonucu da ihmal ve istismar vakalarında artış olmasıdır. Ailelerin çocuklarıyla fiziksel olarak aynı ortamda bulunduğu zamanın daha fazla olması, ailelerde ekonomik ve sosyal kaygıların varlığı, mevcut düzende ani değişimlerin getirdiği kafa karışıklıkları, ebeveynlerin çalışmaya evden devam etmek zorunda kalması gibi sebeplerin ihmal vakalarını artılabileceği vurgulandı. Sağlık çalışanları bu durumun farkında olmalı ve bu konudaki far-

kındalıklarını artırmalıdır. İngiltere’den yapılan bir çalışmada istismara bağlı kafa travmasında %1493 kadar ciddi bir artış olduğu görüldü. Tüm dünyada SARS CoV-2 bulaş riskinin azaltılması için sosyal mesafeye odaklanılırken, bu gibi önlemler sosyoekonomik ve psikososyal zorluklarla birlikte ebeveyn stresini artırmış olabilir. Bu stresler bakım verenler arasında madde kullanma sıklığını da artırmış olabilir. Çocukların daha fazla anne-babaya maruziyeti ve iletişimin azalması da riski daha fazla artırdı. İstismar, akıl sağlığı, madde kullanımı ve sosyoekonomik şartlar arasındaki karmaşık ilişki birbirine bağlıdır ve izolasyon sırasında gerektiği kadar araştırılmamıştır. Alınan karantina tedbirleri ile birlikte COVID-19 pandemi sürecinin uzaması, stres, işsizlik, gelir düzeyindeki azalma, kısıtlı kaynaklar ve kısıtlı sosyal desteğin aile içi şiddetin artmasına neden olduğu görülmektedir. Aile içi şiddet vakalarında artışın aksine çocuk istismarı ve ihmalinin azaldığını gösteren raporlar da bulunmaktadır. Ancak ne yazık ki bu azalmanın gerçek bir azalma olmadığı, istismarın gösterilmesi sıklığında azalma olmasına bağlı olarak gerçekte olduğundan düşük görüldüğü anlaşılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nden bildirilen istismar vakalarının %19’unun okullardan yapıldığı bilindiğinden istismarı rapor edecek kritik birimlerin ve okulların kapanmasının bu sonucu etkilediği düşünülmektedir.

Temel bakım hizmetlerinde de değişimin yaşandığı pandemi döneminde telefon ya da video ile verilen konsültasyon hizmetleri normal uygulamalar olarak görülmeye başlandı. Nonspesifik bulguları olan ve akut semptomları olmayıp muayene edilmeyen bu çocuklarda halen bazı riskler olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle ailelere ve çocuklara ne zaman ve nasıl acil bakım hizmeti alabilecekleri konusunda net bilgiler verilmelidir. Sanal ortamlarda değerlendirilen bu hastalar ne zaman yüz yüze uygun acil bakım alabilecekleri konusunda da bilgilendirilmelidir.

Hastaneye Yatışlar

Pandemi döneminde hastaneye yatışların arttığı, kış ve yaz dönemleri karşılaştırıldığında yatış tanılarında da farklılıklar olduğu izlendi. Bunun nedeni enfeksiyon ilişkili şikayeti olan hasta sayısında azalma olmasıdır. Bazı çalışmalarda piyelonefrit tanısı alan ve yatması gereken hastaların sıklığında belirgin artış olduğu, idrar yolu enfeksiyonunun pandemi döneminde azalmayan

tek enfeksiyon olduğu gösterildi. Bu hastalarda ilk ve tek semptom ise COVID-19 hastalığının da bulgusu olan ve karantina uygulanmasını gerektiren yüksek ateşti.

Sonuç olarak pandemi döneminde çocuk acil servislerine COVID-19 şüphesi olan başvurular devam ederken, COVID-19 dışındaki akut enfeksiyon ilişkili diğer başvurularda belirgin azalma izlendi. Genel olarak bu dönemde toplam acil başvuru sayılarından azalma ile birlikte triyaj düzeyi düşük hasta sayısında da azalma olduğu görüldü. Başvuru sayısındaki azalmanın nedenleri; alınan izolasyon tedbirlerine bağlı olarak COVID-19 dışındaki akut enfeksiyon görülme sıklığında azalma ve sosyal izolasyon olduğu gibi, ailelerin SARS CoV-2 enfeksiyonu bulaşması riski nedeniyle hastaneye gelmeyi tercih etmemeleri olabilir. Sağlık çalışanları bu süreçte COVID-19'un sağlık sektörüne getirdiği yükler ile mücadele ederken sadece COVID-19'a karşı değil, tüm alanlarda multidisipliner bir mücadele verdi ve vermeye de devam etmektedir. Halen yoğun bir şekilde SARS CoV-2 pandemisi ile mücadele edilirken, pandeminin neden olduğu daha sessiz ve sinsi seyreden pandemilerin çocuklarda görülmemesi için tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Campbell AM. An increasing risk of family violence during the Covid-19 pandemic: strengthening community collaborations to save lives. *For Sci Int Rep* 2020;2:100089
2. Cao W, Fang Z, Hou G, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry research*. 2020;287:112934.
3. Chaichatchai BH, Agawu A, Zorc JJ, Balamuth F. Trends in Pediatric Emergency Department Utilization after Institution of Coronavirus Disease-19 Mandatory Social Distancing. *The Journal of Pediatrics*. 2020;226:274-277. e1.
4. Chang A, Schnall AH, Law R, et al. Cleaning and disinfectant chemical exposures and temporal associations with COVID-19—national poison data system, United States, January 1, 2020–March 31, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(16):496.
5. Claudet I, Marchand-Tonel C, Ricco L, Houzé-Cerfon C-H, Lang T, Bréhin C. During the COVID-19 Quarantine, Home Has Been More Harmful Than the Virus for Children! *Pediatric Emergency Care*. 2020;36(9):e538-e540.
6. Dean P, Zhang Y, Frey M, et al. The impact of public health interventions on critical illness in the pediatric emergency department during the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*. 2020.
7. DeLaroche AM, Rodean J, Aronson PL, et al. Pediatric Emergency Department Visits at US Children's Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021;147(4).
8. Ding YY, Ramakrishna S, Long AH, et al. Delayed cancer diagnoses and high mortality in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020.
9. Göksoy B, Akça MT, Inanç ÖF. The impacts of the COVID-19 outbreak on emergency department visits of surgical patients. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2020;26(5):685-692.
10. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4: 653-661.
11. Guessoum SB, Lachal J, Radjack R, et al. Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry research*. 2020:113264.
12. Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits—United States, January 1, 2019–May 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(23):699.
13. Hernigou J, Morel X, Callewier A, Bath O, Hernigou P. Staying home during “COVID-19” decreased fractures, but trauma did not quarantine in one hundred and twelve adults and twenty eight children and the “tsunami of recommendations” could not lockdown twelve elective operations. *International orthopaedics*. 2020;44:1473-1480.
14. Humphreys KL, Myint MT, Zeanah CH. Increased risk for family violence during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics*. 2020;146(1).

15. Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, Francis N, Butler J. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child* 2020;105:704
16. Işık GÇ, Çevik Y. Impact of COVID-19 pandemic on visits of an urban emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;42:78-82.
17. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(5):e10-e1.
18. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4:421.
19. Liguoro I, Pilotto C, Vergine M, Pusiolo A, Vidal E, Cogo P. The impact of COVID-19 on a tertiary care pediatric emergency department. *Eur J Pediatr* 2021;180:1497-1504.
20. Lynn RM, Avis JL, Lenton S, Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2021;106:e8-e.
21. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatr* 2020;57:820-826.
22. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *European Heart J* 2020;41:1852-1853.
23. Organization WH. [https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline—covid-19](https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19).
24. Scaramuzza A, Tagliaferri F, Bonetti L, Soliani M, Cavalli C, Rabbone I. Changing admission patterns in paediatric emergency departments during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2020;105:704-706.
25. Sidpra J, Abomeli D, Hameed B, Baker J, Mankad K (2020) Rise in the incidence of abusive head trauma during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2021;106:e14.
26. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Krause I, et al. Delayed diagnosis of paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatrica*. 2020;109(8):1672-1676.
27. Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment–elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(4):e006631.
28. Walker DM, Tolentino VR. COVID-19: The impact on pediatric emergency care. *Pediatric emergency medicine practice*. 2020;17(Suppl 6-1):1-27.
29. Xie X, Xue Q, Zhou Y, et al. Mental health status among children in home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei Province, China. *JAMA pediatrics*. 2020;174(9):898-900.

30. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273.
31. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Archives of Disease in Childhood*. 2020.

COVID-19'DA AKCİĞER TUTULUMU

Dr. Özlem SARITAŞ NAKİP*, Dr. Benan BAYRAKÇI**

Koronavirüs hastalığı (Coronavirus Disease-2019, COVID-19) SARS-CoV-2'nin etken olduğu, akciğer bulguları ön planda olmakla birlikte birçok sistemi etkileyebilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Erişkinlerde akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile ilişkili hipoksi ve hipokseminin neden olduğu çoklu organ yetmezliği mortalitenin esas nedenidir. COVID'de görülen akciğer patolojilerinin üç temel nedeni; kontrolsüz inflamatuvar yanıt, hasarlı alveoler ortam ve trombotik mikroanjiyopatidir. Bunların da başlangıç noktası akciğerdeki sitokin fırtınasıdır. Ağır hastalık durumunda inflamatuvar sitokin ve biyobelirteç düzeyleri önemli ölçüde yükselir. Bununla birlikte, anti-inflamatuvar tedavinin viral replikasyonu tetikleme riski bulunmaktadır.

ARDS şiddetli pnömoni, hızlı viral replikasyon ve yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile sonuçlanan sitokin fırtınası ile karakterizedir. Ancak, hastalığın erken evresi iyi korunmuş akciğer mekanikleri nedeniyle klasik ARDS'den ayrılmaktadır. Bu evrede akciğer 'recrutable' değildir ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle, yüksek pozitif ekspiryum sonu basınç verilmesi halinde ("*positive end-expiratory pressure*", PEEP) akciğer bulguları kötüleşir, bu durum hipokseminin birincil nedenidir. Ayrıca, normalde ARDS'yi tedavi etmek için kullanılan düşük tidal hacimler, COVID hastasında akciğerleri söndürür. Pandeminin erken dönemlerinde hastaların çoğu, ARDS gibi yüksek PEEP ve düşük tidal hacimler ile tedavi edildiği için bu aşamada mortalite yüksek seyretmekteydi. Sonuç olarak, eski tarz ARDS tedavi algoritmaları, yüksek ölüm oranları ile sonuçlanmıştı.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

Şu anda mevcut olan sınırlı sayıda postmortem raporlar, patofizyolojide tip II hücre hasarı mekanizmasını ortaya koymuştur. Tip II hücrelerin belirgin proliferasyonu ve tip II alveolar epitelde saptanan koronavirüs partikülleri ile fokal deskuamasyon, klasik ARDS paterninden farklı bulgulardır. Anjiotensi-nojen dönüştürücü enzim-2 (“*angiotensinogen converting enzyme-2*”, ACE2), COVID-19 için fonksiyonel reseptördür ve toplam ACE2 ekspresyonunun %80’inden fazlası tip II alveolar hücrelerde bulunur. Bu hücreler sadece viral reseptörleri ifade etmekle kalmaz, aynı zamanda virüs replikasyonu ve iletimi ile yakından ilişkili 20’den fazla başka geni ifade eder. Tip II hücreler, koronavirüsün konakçı hücrelere girmesine izin vermek için gerekli olan hücresel serin proteaz TMRRSS2’yi büyük ölçüde eksprese eder. Ayrıca tip II alveoler hücreler sürfaktan üretir. Sürfaktanın temel işlevleri; yüzey gerilimini düşürmek ve böylece alveolar kollapsı önlemek, virüslerin uzaklaştırılmasını arttırarak, virüslerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırarak, yayılmasını önleyerek ve bağışıklık sistemini düzenleyerek enfeksiyona karşı önemli bir ilk savunma hattı sağlamaktır. Sürfaktan disfonksiyonu, inflamatuvar hücrelerin akışı, artan oksidatif stres ve kan-alveol bariyeri boyunca artan sızıntı ile karakterize olan alveolite neden olur. Otopsi bulgularında ayrıca makrofajlar, monositler ve CD4 pozitif T hücreleri içeren eksüdatif alveolar inflamasyon ve interstisyel inflamasyon da bildirilmiştir. Sürfaktan tedavisi, erken doğmuş bebeklerde respiratuvar distres sendromu (RDS) için yerleşmiş bir tedavi şeklidir. Patofizyolojik olarak COVID akciğeri yetişkin ARDS’den daha çok RDS’ye benzerdir. Eksojen sürfaktan sitokin salınımını, inflamatuvar mediatörlerin DNA sentezini, lenfosit proliferasyonunu, immünoglobulin üretimini ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Bununla birlikte bir meta analizde, sürfaktan uygulamasının yetişkin ARDS hastalarında mortalitenin azalması ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Başarısızlık muhtemelen yüksek basınçlı ventilasyon stratejilerinden kaynaklanmaktadır. Sürfaktan bir deterjandır ve deterjanlar basınç altında ezildiklerinde özelliklerini kaybederler. Akciğere uygulanmış sürfaktan mekanik ventilatörün yüksek pozitif basıncı altında parçalandığında, özelliklerini hızla kaybeder. Sürfaktanı sağlam tutmanın bir yolu da ventilatör basıncı altında ezilmesini önleyecek ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) tedavisi altında vermektir.

Postmortem incelemelerdeki diğer ana bulgular endotelit ve mikrotrombozudur. Patoloji raporlarında alveolar septum kan damarlarının tıkalı, ödemli ve

geniş olduğu belirtilmektedir. ACE2 reseptörleri, vasküler endoteli koronavi-rüs için kolay bir hedef haline getirmektedir. Sıklıkla bildirilen bulgulardan biri, akciğerde ve diğer organlarda yaygın damar içi pıhtılaşma ile uyumlu yaygın trombozlar ve ciddi şekilde aktifleşen pıhtılaşma kaskadıdır. Pulmoner emboli sık görülen bir trombotik komplikasyondur. Endotel hasarı pulmoner vazoregülasyonu bozarak tromboz oluşumunu tetikler ve sonuç olarak venti-lasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna sebep olur. Yeterli ventilasyon sağlanması-na ve yüksek kompliyansa rağmen önemli ölçüde azalmış oksijenasyon, CO-VID-19 akciğerinde sıkça görülen pulmoner tromboz ile ilişkilidir.

Sonuç olarak, COVID-19'un neden olduğu klinik tablo virüs, alveolar mik-roçevre ve immün sistemin etkileşimi sonucu gelişen sistemik bir hastalıktır. Bu etkileşim ortamının her bir bileşeni (reseptörler, taşıyıcı proteinler, sito-kinler, koagülasyon kaskadı gibi) terapötik hedef seçilerek hastalık seyrinin değiştirilmesi amaçlanmalıdır. Özellikle ağır hastalık durumunda bu etkile-şimin basamakları göz önünde bulundurularak, erken müdahale ile hastalığın morbidite ve mortalitesinin azaltılması hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care. 2020;24(1):154.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020;181(2):271-280.e8.
3. Kesici S, Tanyıldız M, Yetimakman F, Bayrakci B. A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper Method. J Child Neurol. 2019;34(5):277-283.
4. Kesici S, Yavuz S, Bayrakci B. Get rid of the bad first: Therapeutic plasma exchange with convalescent plasma for severe COVID-19. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 12. pii: 202006691.
5. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. Chin J Pathol 2020 Mar 15;49(0):E009.

ÇOCUKLARDA COVID-19'DA KANITLANMAMIŞ TEDAVİLER

Dr. Erennur TUFAN*, Dr. Selman KESİCİ**

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorununa neden olan ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. COVID-19 pandemisinde, yeni doğan dönemi de dâhil olmak üzere her yaştan çocuk ve gençlerin virüs ile enfekte olduğu, ağır hastalık bulguları geliştirebildikleri görülmüştür. Çocukluk çağında COVID-19 erişkinlere göre daha hafif seyretmektedir. Çocuk hastaların neden yetişkinlere göre daha az klinik bulgu gösterdikleri belirsizliğini korumaktadır. Türkiye’de elde edilen veriler de çocukların klinik tablosunun daha hafif olduğuna işaret etmektedir.

Çocuklarla ilgili COVID-19 enfeksiyonuna yönelik tedaviler ile ilgili, bugün için bilimsel kanıt düzeyi yeterli olan veri bulunmamaktadır. Ayrıca, farklı ülkelerden gelen ve ülkemiz çocuk vakalarından elde edilen bilgiler, çocuklarda bugün hala destek tedavi yaklaşımlarının birçok vakada yeterli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çocuklarla ilgili COVID-19 tedavi önerileri çocuk hastanın durumuna göre planlanmalıdır. Bu yazıda çocuklarda COVID-19 tedavisinde kullanılan ama etkisi kanıtlanmamış tedaviler gözden geçirilecektir.

Antiviral Tedaviler

Pediyatrik COVID-19 vakalarında bugüne kadar antiviral tedavi ile iyileşme olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Remdesivir, favipiravir sık olmamakla birlikte çocuklarda kullanılmaktadır. Ancak etkileri yönünde kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

Remdesivir, erişkin COVID-19 hastalarında sıklıkla kullanılan antiviral ajandır. Özellikle virüsün organizmada replikasyonunun erken döneminde etkili olduğu gözlenmiştir. İspanyada kısıtlı sayıda çocukta; erken dönemde başlamış, yoğun bakımda yatan ilerleyici pulmoner belirtileri olan hastalarda ile yapılan bir çalışmada çocuklarda etkinliği gösterilmiştir. Şu anda remdesivir, COVID-19'u tedavi etmek için potansiyel bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda Remdesivir'in güvenliğini, tolere edilebilirliğini, etkinliğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için COVID-19'lu çocuklar için Remdesivir tedavisinin klinik denemelerine ihtiyaç vardır.

Favipiravir, konakçı enzimler tarafından ribofuranosil trifosfat türevine dönüştürülerek ve ardından viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın seçici inhibisyonu ile RNA virüslerine karşı aktivite gösterir. İlk olarak Japonya'da kuş gribi tedavisinde kullanılmıştır. COVID-19 ortaya çıktığı 2020 yılında kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalar Favipiravirin virüs etkinliğini azalttığını ve hastalık semptomlarını azalttığı hastalık süresini kısalttığı gözlenmiştir. Ancak 2021 yılında yapılan gözlemsel çalışmalar favipiravir yüksek yan etki potansiyeline sahip olduğu, kullanan hastalarda hiperürisemi ve QT uzamasının sık gözlemlendiği, etkinlik ve güvenilirliğinin iyi olmadığı gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, en son klinik araştırmalar ile Favipiravirin'in COVID-19 için tedavi veya profilaksi olarak kullanılmamasını tavsiye etti.

Bireysel antiviral ilaçların hafif ila orta vakalarda bir şekilde etkili olduğu gözlenmiş olsa da, tedavi yaklaşımı, kritik durumdaki COVID-19 vakalarında hasta sonuçlarını iyileştirmek için antiviral ajanların diğer terapötik ajanlarla birlikte kullanımı şeklindedir.

İmmünomodülatuar Tedaviler

COVID-19 ile enfekte ağır vakalar immünomodülasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda klinik hiperinflamasyon ile gider. Bu hiperinflamasyon düzeltilmesinde immün sistemi baskılayan tedavilere ihtiyaç vardır. Terapotik plazma değişimi bunlardan en önemlilerinden biridir.

Terapotik Plazma Değişimi

Çeşitli immünosupresif yöntemlerin sitokin fırtınası üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Proinflamatuvar uyarıların doğrudan çıkarılması, COVID-19'un bir özelliği olan ilerleyici organ hasarı olasılığını azaltabilir.

Plazma değişimi (TPE), sitokinleri ortamdan süpürerek uzaklaştırır. Organizmanın sitokin yapımını engellemez. Bu şekilde immünmodülatuar etkisini gösterir.

Birçok alışma, kanın saflaştırılması yoluyla inflamatuvar sitokinlerin uzaklaştırılması araştırılmıştır. Bir hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon yöntemi olarak sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), bozulmuş böbrek fonksiyonunu değiştirmenin ötesinde, inflamatuvar moleküllerin uzaklaştırılmasından klinik faydalar sağlandığı gösterilmiştir. Önceki alışmalar, yüksek dozlarda hemofiltrasyonun kritik hastalarda standart dozlardan daha iyi sonuçlar verdiğini gösterilmiştir. Bu sonuçlar, inflamatuvar sitokinlerin yüksek klirensinin klinik faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bir vaka çalışmasında, viral enfeksiyon geçiren hastaların, art arda üç seans TPE içeren bir kurtarma tedavisi yoluyla akut solunum yetmezliği ve hemodinamik şoktan kurtulabildiğini gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, viral enfeksiyon ile ilişkili ensefalopatisi olan üç hastanın, metilprednizolon enjeksiyonları (30 mg/kg) ile kombinasyon halinde gün aşırı iki ila üç seans TPE ile belirgin şekilde düzeldiğini gösterilmiştir. Aynı zamanda önemli bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın, tekrarlayan TPE'den sonra kanda ve beyin omurilik sıvısında önemli ölçüde azaldığını gösterilmiştir.

Hızla kötüleşen COVID-19 enfeksiyonuna sahip hastalar da ve sitokin fırtınası özellikleri olan ciddi vakalarda erken dönemde alternatif bir tedavi olarak TPE kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Sepsis gibi ağır enfeksiyöz durumlarda bile TPE'nin mevcudiyeti için sağlam bir temel olmamasına rağmen, çeşitli klinik hastalıklarda TPE kullanımı ile ilgili pratik deneyimler vardır. Ayrıca, plazma değiş tokuşuyla sitokinler ve virüslerin etkin bir şekilde ortadan kaldırılabileceği şeklindeki hipotez önemlidir. Çeşitli vaka raporlarında; COVID-19 nedeniyle ciddi solunum yetmezliği ve anti-fosfolipid sendromu olan hastalara üç seans plazma değişimi yapılmış. Plazma değişiminden sonra; IL-6 dâhil olmak üzere antifosfolipid antikorlarının ve inflamatuvar belirteçlerin titrelerinde azalma ile klinik iyileşmeler gösterilmiştir. Başka bir vaka serisi, TPE'nin COVID-19 ile ilişkili otoimmün meningoensefalit tedavisinde etkili olduğunu gösterilmiştir. Bu raporda, hiperinflamatuvar durumları yansıtan ferritin seviyeleri, tekrarlayan plazma değişiminden sonra önemli ölçüde azalmıştır. Bunun dışında, ARDS ve şoku olan COVID-19 hastalarına ilişkin birkaç vaka alışması, TPE'nin az sayıda denemeden sonra bile klinik koşulları ve inflamatuvar belirteçleri önemli

ölçüde iyileştirdiğini gösterilmiştir. Yakın tarihli bir gözlemsel kohort çalışması, TPE'nin solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında 28 günde TPE olmayan vakalara göre daha yüksek ekstübasyon oranı ve daha düşük ölüm oranı gibi klinik faydalar sağladığını da gösterilmiştir.

COVID-19'da TPE kullanımıyla ilgili birkaç klinik sorun vardır. Kullanılan kateter, kanama ve enfeksiyon riski taşır. Ayrıca pıhtılaşma önleyici ajanların veya replasman sıvılarının tipine bağlı olarak hipokalsemi ve hipokalemi gibi elektrolit dengesizliklerine neden olabilir. Kan materyallerinin kullanımı nedeniyle öngörülemeyen anafilaktik şoku tetikleyebilir. Bununla birlikte, bu komplikasyonların insidansının nispeten düşük olduğu düşünülmektedir. Çoğu komplikasyon tıbbi destek ile kontrol edilebilir. TPE deneyimli merkezlerde teknik zorluklar olmadan uygulanabilse de, tıbbi personelin bu işleme aktif katılımı ve kapasite sorunları (çoğu merkez makinelerle sınırlıdır) sadece seçilmiş hastalarda kullanımına izin vermektedir. Her şeyden önce, COVID-19'da TPE ile ilgili birincil kritik konu, idame sıvı olarak iyileşmeyen plazmanın kullanılmasının SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu antikorları azaltabilmesidir. Birkaç araştırmacının klinik deneyimlerine göre atık torbalarında SARS-CoV-2'ye özgü IgG ve IgA antikorları tespit edilmiş ve TPE uygulaması sırasında dolaşımdaki antikorlar da azaldığı gösterilmiştir.

COVID-19'un klinik olarak kötüleşmesine; çoğunlukla ağırlaşan pnömoni ve ARDS gelişimi eşlik ettiğinden, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği belirtileri olduğunda TPE'ye başlanması önerilmektedir. Özellikle, kanada yüksek düzeyde yükselmiş ferritin seviyeleri ve yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I eşlik ettiği miyokardiyal hasarlanmada yararlı olduğu gösterilmiştir.

Şiddetli COVID-19'a genellikle hipotansif şok eşlik eder ve bu da ekstrakorporeal dolaşımın sürdürülmesini zorlaştırır. Bu nedenle, kan basıncı korunduğunda TPE'ye erken başlamak daha iyidir. Ayrıca mevcut raporlara istinaden TPE'nin her gün veya gün aşırı kullanım için uygun olabileceğini düşünülmektedir.

COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınasının tedavisinde TPE gerçekçi bir alternatif olarak tanımlanmıştır. Serum ferritin ve yüksek duyarlıklı kardiyak troponin I gibi hızlı klinik bozulma ve yüksek inflamatuvar parametrelere dayanarak erken tanıdan hemen sonra yapıldığında TPE'nin şiddetli COVID-19'da tedavide yararlı olabileceğine düşünülmektedir.

Sitokin Hedefli Tedaviler

Sitokin fırtınasını hafifletmek için çeşitli tedaviler denenmiş olsa da, şimdiye kadar COVID-19 için somut bir tedavi önerisi yayınlanmamış: son çalışmalarda interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi spesifik sitokinleri hedef alan yeni sitokin blokajları ve Janus kinaz (JAK) yolu, COVID-19 tedavisi için umut verici olarak gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroidler ve kolşisin dâhil olmak üzere geleneksel anti-inflamatuar ilaçlar da aktif ve canlı araştırmalarla COVID-19 için araştırılmaktadır.

IL-1 sinyalinin inhibisyonu

IL-1, başlıca proinflamatuar sitokinlerden biridir. makrofajlar ve monositler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından üretilir. IL-1, bağışıklık hücrelerini toplamak ve akut faz reaksiyonları oluşturmak, sekonder sitokin üretimini arttırmak için pro-inflamatuar olayları tetikler.

Bir rekombinant IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra, romatoid artritten sitokin fırtınasına kadar oto-inflamatuar hastalıkları tedavi etmek için etkili bir şekilde kullanılmıştır. Başka IL-1 inhibitörü, IL-1 p, nötralize edici bir insan monoklonal antikoru olduğu, canakinumab de uzun süreli etki avantajı nedeniyle, çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.

IL-6 sinyalinin inhibisyonu

IL-6, pleiotropik etkileri olan önemli bir proinflamatuar sitokindir. Enfeksiyon veya doku yaralanması tarafından uyarılır ve bunları en aza indirmek için akut reaksiyonlara neden olur. IL-6, hepatositlerde çeşitli akut faz proteinlerinin üretimini teşvik eder ve B ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Ek olarak, IL-6, mikro çevreyi enfeksiyona karşı engelleyecek şekilde hepsidin'i düzenleyerek demir metabolizmasına katılır. Birlikte ele alındığında, IL-6, inflammatuar yanıtların hazırlanmasında ve enfeksiyon veya yaralanmaya karşı bağışıklığın oluşmasına katkıda bulunur.

Otoimmün bozukluklarda ve sitokin fırtınasında birkaç IL-6 inhibitörü kullanılmıştır. Bir anti-IL-6 reseptör monoklonal antikoru olan tocilizumab (TCZ), romatoid artrit dâhil olmak üzere çeşitli romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır

COVID-19 hastalarında IL-6'nın önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda COVID-19'daki mortaliteye veya artmış mekanik ventilatör ihtiyacına IL-6 yüksekliğinin neden olduğu göstermiştir. Bir prospektif çalışmada IL-6 ve D-dimer seviyelerinin yüksek sistemik inflamasyon ve trombotik durumun, COVID-19'da artan mortalite riski ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Bu çalışmada ayrıca sarilumab ve tocilizumab, COVID-19'da hastalık şiddetini, mortaliteyi ve mekanik ventilatör ihtiyacını azaltmıştır. Mekanik ventilasyon gerektiren 154 hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, tocilizumab ölüm riskini %45 oranında azaltmıştır. Ancak, bu çalışmada da tosilizumab ile süper enfeksiyon riski önemli ölçüde artmıştır.

JAK yolunun inhibisyonu

JAK, sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörlerinden gelen sinyallere aracılık eden hücre içi bir tirozin kinazdır. Janus kinaz sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT yolağı), yaygın olarak çeşitli sitokin aktivasyon süreçlerinde yer alır. Ruxolitinib ve baricitinib dâhil JAK inhibitörleri, çeşitli otoimmün ve hematolojik hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. JAK inhibisyonunun, birçok sitokinin aktivitesini seçici olmayan bir şekilde inhibe edebildiği için sitokin fırtınasını etkili bir şekilde bastırdığı düşünülmektedir. Öte yandan, bağışıklık oluşmasında seçici olmayan inhibisyonu, ikincil enfeksiyon riski oluşturur, çünkü virüsler, bakteriler veya mantarlar gibi patojenik mikroorganizmalara karşı savaşan doğuştan gelen bağışıklık sistemini de baskılar. Ayrıca, JAK/STAT yolu, bağışıklık oluşturmada dışında çeşitli fizyolojik mekanizmalarda da yer aldığından, bu yolların inhibisyonu, beklenmeyen yan etkilere yol açabilir.

COVID-19'da JAK inhibisyonu iki klinik avantaj sunmaktadır. JAK inhibitörleri, sitokin sinyalini bloke eder, böylece inflamatuvar yanıtları ve enfeksiyonun erken evresinde SARS-CoV-2'nin girişini azaltır. SARS-CoV-2 vücuda akciğerlerdeki alveolar tip 2 hücreler üzerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) yoluyla girer ve ACE2 yoluyla endositoz ve hücre içi taşınmaya aracılık etmede çeşitli düzenleyiciler rol oynar. AP2 ile ilişkili protein kinaz-1, böyle bir düzenleyici, ayrıca JAK inhibitörlerinin, özellikle baricitinib'in bir hedefidir. Böylece, JAK inhibitörleri SARS-CoV-2'nin girişini ve çoğalmasını engelleyebilir. Buna göre, COVID-19 tedavisinde baricitinib, ruxolitinib ve federatinib dâhil olmak üzere birçok JAK inhibitörü araştırıl-

maktadır. COVID-19 hastalarında rüksolitinibin çok merkezli bir retrospektif çalışmada, ilaçla daha hızlı klinik iyileşme gözlenmiştir. Başka bir çok merkezli retrospektif çalışma, barisitib'in yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüm oranını azalttığını ve taburculuk oranlarını artırdığını göstermiştir.

COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınasının tedavisi ile ilgili sorunlar

Birkaç çalışma, IL-6 ve IL-1 dâhil olmak üzere birçok sitokinin plazma konsantrasyonlarının günlük değişimler gösterdiğini gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kortizoldeki günlük varyasyonların sitokinlerdeki günlük varyasyonlara katkıda bulunan bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca henüz tanımlanmamış farklı fizyolojik mekanizmalardan da etkilenebilecekleri görülmektedir. Bu nedenle sitokin fırtınasının tanı ve tedavisinde bu sitokinlerdeki günlük değişiklikler göz önünde bulundurulmalı ve sitokin hedefli tedavide ilaç uygulamasının zamanlaması bu değişimlere göre planlanmalıdır.

Intravenöz İmmünoglobulin Tedavisi

COVID-19 klinik seyrinde sekonder immün yetmezlik göze çarpar. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanımı; Covid-19 sonrası çocuklarda gelişen MİS-c tedavisinde, kalp tutulumu gelişen hastalarda tercih edilmektedir. IVIg'nin antivirallerle kombinasyonu miyokardit gibi koronavirüs ile ilişkili immünojenik reaksiyonlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Buna göre, IVIG tedavisi antiviral aktiviteyi artırabilir ve COVID-19'da hiperimmün yanıtı düzenler. Literatürdeki gözlemsel raporlar, yüksek doz IVIG'nin erken uygulanmasının sitokin fırtınası olan şiddetli COVID-19 hastalarında sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir. IVIG, immünosupresyondan ziyade immünomodülatör etkilere ek olarak anti-mikrobiyal aktivite nedeniyle covid-19 tedavisinde kullanılmaktadır.

Konveselan Plazma Kullanımı

COVID-19 pandemisinin başlarında konvelasan plazma potansiyel bir tedavi olarak kabul edildi. Bazı erişkin çalışmaları, immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin G (IgG) seviyelerini nötralize ederek bağışıklık sisteminin COVID-19'a karşı bir bağışıklık oluşturduğunu, COVID-19'un kan yoluyla yayılmadığını gösterdi.

COVID-19 hastalarında konvelasan plazma transfüzyonlarının etkinliğine ilişkin veriler, ne kadar etkili olduğu, hastalık sırasında ne zaman uygulanması gerektiği, kaç infüzyona ihtiyaç duyulduğu veya ne kadar plazma kullanılacağı konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Hemen hemen tüm klinik çalışmalar, konvelasan plazmanın esas olarak yalnızca transfüzyonla ilişkili olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir. 101 katılımcıyı içeren randomize kontrollü çalışmada, bir katılımcının transfüzyondan sonraki 2 saat içinde titreme ve kızarıklık geliştirdiği ve diğerinin transfüzyondan sonraki 6 saat içinde nefes darlığı, siyanoz ve şiddetli dispne geliştirdiği, sadece iki transfüzyonla ilişkili advers olay rapor edilmiştir. Ancak her iki katılımcı da tedaviden sonra tamamen iyileşmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında konvelasan plazma kullanımının etkinliği ve güvenliği, uygun şekilde değerlendirilmesi için daha fazla kanıt gerektirir.

Diğer anti-inflamatuvar veya immünosupresif ajanlar

Glukokortikoid Tedavisi

COVID-19'u tedavi etmek amacıyla sitokin blokajına ek olarak çeşitli anti-inflamatuvar tedaviler uygulanmaktadır. COVID-19 tedavisinde anti-inflamatuvar tedavinin anti-viral tedavi kadar önemli olduğunu göstermiştir. Birçok klinisyen şu anda şiddetli COVID-19 için deneysel bir tedavi olarak glukokortikoidleri kullanmaktadır. Sitokin inhibitörlerinden farklı olarak glukokortikoidlerin, çoklu hedefleri engelleyerek sitokin fırtınasına karşı etkili olduğuna inanılmaktadır. Glukokortikoidler, yalnızca bağışıklık hücreleri üzerinde mükemmel bağışıklık bastırıcı etkilere sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda prostaglandinler ve lökotrienler dâhil olmak üzere başlıca inflamatuvar moleküllerin üretimini engelleyerek anti-inflamatuvar etkilere neden olurlar. Bununla birlikte, şiddetli COVID-19'da glukokortikoid kullanımını destekleyen kanıtlar eksiktir. Bu konu hala tartışılrsa da, birkaç çalışma şiddetli COVID-19'da steroid etkilerini olumlu olarak bildirmiştir.

Kolşisin

Kolşisin, gut artritinde yaygın olarak kullanılan bir anti-inflamatuvar ilaçtır. Kolşisinin ana etkisi, nötrofillerin işlevini engellemektir ve inflamatuvar

kompleksin inhibisyonu yoluyla IL-1 β aktivitesini inhibe etme etkisine sahiptir. Kolşisinin COVID-19 klinik kötüleşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir.

Kök hücre tedavisi

Şiddetli COVID-19'un tedavisi için kök hücreleri kullanmıştır. Kök hücre tedavisinin mevcut immün hastalıklarda etkinliği net olarak ortaya konmamış olsa da araştırmacılar kök hücre tedavisinin immünomodülatör etkileri olduğunu ve immün hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olduğunu savunmuşlardır.

Düşük doz radyasyon tedavisi

İlginç bir şekilde, birkaç araştırmacı şiddetli COVID-19'da hiperinflamatuvar durumları kontrol etmek için düşük doz radyasyon tedavisinin kullanılmasını önermiştir. Bu çalışmalara göre, düşük doz radyasyon (genellikle < 1.0 Gy) bağışıklık hücreleri üzerinde bağışıklık düzenleyici etkilere sahiptir ve onları bir anti-enflamatuvar fenotipe dönüştürür. Bu nedenle, COVID-19 ve ARDS hastalarında, her iki akciğere de düşük doz radyasyon, hiperinflamatuvar akciğer hasarında potansiyel olarak klinik iyileşmeleri kolaylaştırabilir.

COVID-19 tedavisi iki kısma ayrılır: SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe etmek için antiviral tedavi ve sistemik inflamasyonu azaltmak için anti-inflamatuvar tedavi. Sitokin fırtınasının tedavisi ikincisine aittir ve sitokinler ve kortikosteroidler için yeni hedefe yönelik tedaviler denenmiştir. Şiddetli COVID-19'da anti-inflamatuvar tedavi, bağışıklık sisteminin baskılanması yoluyla klinik iyileşmeyi amaçlar. Öte yandan, antiinflamatuvar tedavinin bu etkisi, paradoksal olarak virüsün vücuttan temizlenmesini azaltır ve ikincil bakteriyel enfeksiyon riskini artırır. Tedavi sırasında gelişebilecek sekonder bakteriyel enfeksiyon riskinden kaçınmak için, anti-viral ajanların ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin eşzamanlı uygulanması esastır. COVID-19 için anti-inflamatuvar tedavi çok dezavantajlı bir konumdadır, çünkü şu anda kanıtlanmış etkili bir anti-viral ajan yoktur. COVID-19'da remdesivir kullanımının etkinliğine ilişkin bir gözlemsel çalışma ve bir ön rapor yakın zamanda yayınlanmış olsa da, eksiksiz ve güvenilir çalışmalar aracılığıyla daha fazla doğrulama gereklidir. COVID-19'da, sitokin blokajları ve steroidler dâhil olmak üzere immünosupresif ajanlar, yalnızca immün yanıt çok belirgin olduğunda

uygun şekilde kullanılmalıdır. Ağır COVID-19'un tedavisi için sitokin fırtınasının erken tespiti ve tedavinin erken başlatılması şarttır.

Sitokin fırtınası, sistemik hiperinflamasyonun neden olduğu ciddi bir klinik durumdur ve akciğerler de dâhil olmak üzere birçok organda ciddi hasara ve hatta ölüme neden olur. Bu anlamda, anti-inflamatuvar tedavi, anti-viral tedavi ile birlikte COVID-19 tedavisinin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir. Şu anda, şiddetli COVID-19'u tedavi etmek için birçok anti-inflamatuvar ajan denenmiştir ve çok sayıda karışık sonuç bildirilmektedir. Artan kanıtlarla, tocilizumab, anakinra ve baricitinib dâhil olmak üzere yeni sitokin inhibitörlerinin şiddetli COVID-19'u tedavi etmek için umut verici seçenekler olduğuna inanıyoruz.

Sonuç olarak virüsün replikasyonuna ve hiperenflamasyonuna yönelik birçok tedavi kullanılmış ve tedavi konusunda birtakım başarılar elde edilmiştir. Ancak halen çocuklarda COVID-19 tedavisi gizemini korumakta, kanıtlanmış tedavisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. 2018;9(2):e00221-18.
2. Altara R, Manca M, Hermans KC, et al. Diurnal rhythms of serum and plasma cytokine profiles in healthy elderly individuals assessed using membrane based multiplexed immunoassay. *J Transl Med*. 2015;13:129.
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826.
4. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, et al. Cardiac MRI in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. 2020;297(3):E283-E8.
5. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2020;76:43-49.
6. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020;81(4):647-679.
7. Cao J, Zheng Y, Luo Z, et al. Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnI level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease. *Theranostics*. 2020;10(21):9663-9673.
8. Cao W, Liu X, Bai T, et al., editors. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.
9. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137-46.e3.
10. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:683296.
11. Cosset JM, Deutsch É, Bazire L, Mazon JJ, Chargari C. [Low dose lung radiotherapy for COVID-19-related cytokine storm syndrome: Why not?]. *Cancer Radiother*. 2020;24(3):179-181.
12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770.
13. Daou F, Abou-Sleymane G, Badro DA, Khanafer N, Tobaiqy M, Al Faraj A. The History, Efficacy, and Safety of Potential Therapeutics: A Narrative Overview of the Complex Life of COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3).

14. Deftereos S, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Colchicine as a potent anti-inflammatory treatment in COVID-19: can we teach an old dog new tricks? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(4):255.
15. Dhawan G, Kapoor R, Dhawan R, et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother Oncol*. 2020;147:212-216.
16. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav Immun*. 2020;87:155-158.
17. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327-2336.
18. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-136.e4.
19. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):56.
20. Hung IF, To KK, Lee C-K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection. 2013;144(2):464-473.
21. KANDHAVELU J, VEERIAH R, SUBRAMANIAN K, et al. Vaccines, Repurposed Drugs and Alternative Biomedicines for the Management and Prevention of COVID-19. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2021;15(9).
22. Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza-associated encephalopathy. *J Infect*. 2005;51(2):E53-56.
23. Keith P, Day M, Choe C, et al. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313x20933473.
24. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020;99:214-218.
25. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. 2021;11(1):316.
26. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316-329.
27. Lee KH, Yoon S, Jeong GH, et al. Efficacy of Corticosteroids in Patients with SARS, MERS and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(8).
28. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):216-228.

29. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020;34(6):1503-1511.
30. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(5):460-470.
31. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;214:108408.
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJTL. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. 2020;395(10229):1033-1034.
33. Méndez-Echevarría A, Pérez-Martínez A, Gonzalez Del Valle L, et al. Compassionate use of remdesivir in children with COVID-19. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1317-1322.
34. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):417-419.
35. Nilsson G, Lekander M, Åkerstedt T, Axelsson J, Ingre M. Diurnal Variation of Circulating Interleukin-6 in Humans: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165799.
36. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A--an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):e87-89.
37. Rao S, Sasser W, Diaz F, Sharma N, Alten JJC. Coronavirus associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous immunoglobulin and extracorporeal membrane oxygenation. 2014;146(4):336A.
38. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31.
39. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9223):26-30.
40. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-475.
41. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-684.
42. Shi H, Zhou C, He P, et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2):105974.

43. Shi H, Zhou C, He P, Huang S, et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. 2020;56(2):105974.
44. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e445-e454.
45. Stahl K, Bode C, David S. First do no harm-beware the risk of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):363.
46. Tersalvi G, Veronese G, Winterton D. Emerging evidence of myocardial injury in COVID-19: A path through the smoke. *Theranostics*. 2020;10(21):9888-9889.
47. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(5).
48. Wong JP, Viswanathan S, Wang M, Sun LQ, Clark GC, D'Elia RV. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Med Chem*. 2017;9(2):169-178.
49. Yang SL, Xu XJ, Tang YM, et al. Associations between inflammatory cytokines and organ damage in pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine*. 2016;85:14-17.
50. Yu Y, Chen P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Neonates and Children From China: A Review. *Front Pediatr*. 2020;8:287.

COVID-19 VE ÇOCUK ROMATOLOJİ

Dr. Zeynep BALIK*, **Dr. Seher ŞENER***, **Dr. Ümmüşen KAYA AKCA***
Dr. Erdal ATALAY*, **Dr. Müşerref KASAP CÜCEOĞLU***
Dr. Özge BAŞARAN**, **Dr. Ezgi Deniz BATU****
Dr. Yelda BİLGİNER***, **Dr. Seza ÖZEN*****

Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*; WHO) tarafından 11 Şubat 2020’de Koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19) olarak adlandırılan, etkeni SARS-CoV-2 olan hastalık, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmuş ve hayatı her yönüyle derinden etkilemiştir.

COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde çocukların COVID-19’a karşı daha az duyarlı olduğu ve hastalığın çocuklarda daha hafif seyrettiği düşünülmüyordu. Fakat artan sayıda veri bizlere, COVID-19’un çocuklarda, erişkinlerdeki kadar kritik hastalığa ve hastane yatışına neden olmasa da, ciddi seyredebileceğini göstermektedir. COVID-19, etkilenen bireylerin çoğunda hafif enfeksiyon bulgularına neden olmakla birlikte, akut solunum sıkıntısı sendromu veya sitokin fırtınası gibi ölüme yol açan ciddi klinik belirtilere de neden olabilir. Ayrıca Kawasaki hastalığı ve sitokin fırtınası bulguları ile seyreden bir durum olan, çocuklarda COVID-19 ile ilişkili multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) tablosu da görülebilmektedir. COVID-19 ile ilişkili ortaya çıkan bir sitokin fırtınası olan MIS-C, romatolojide bilinen en yoğun inflamasyonla karakterize iki durumu taklit etmektedir: Kawasaki hastalığı ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS). Bu nedenle romatologlar MIS-C’nin tanı ve tedavisinin bir parçası olmuşlardır. Bazı benzer patogenetik mekanizmalar nedeniyle COVID-19 seyri sırasında romatolojik hastalıklara benzer

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

***Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

klirik bulgular görülebilir. Klinik pratikte, COVID-19'un romatolojik hastalık alevlenmeleri ile ayırımının yapılabilmesi için bu bulguların iyi tanımlanması önemlidir. Aynı zamanda COVID-19 tedavisinde kullanılan ve test edilen ilaçlar çoğunlukla romatizmal hastalığı olan hastaların kullandığı ilaçları kapsamaktadır. Bu nedenle romatologlar, COVID-19 hastalarının multidisipliner yönetimine de katılırlar. Diğer yandan, pandemi sürecinde, çoğunluğu immünsüpresif tedavi kullanan ve romatizmal hastalığı olan hastaların tedavi stratejileri ile ilgili etkili ve doğru kararlar vermek kritiktir.

Patofizyoloji

SARS-CoV-2, insan hücrelerine bağlanmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 ("*angiotensin-converting enzyme 2*"; ACE2) reseptörünü kullanır. ACE2 esas olarak üst ve alt solunum yollarında, kalpte, böbrekte ve bağırsakta sentezlenen bir membran proteindir ve koronavirüsün diken proteinleri hücre yüzeyine ACE2 aracılığı ile bağlanır. Virüsün akciğer hücrelerinde çoğalması ateş, solunum semptomları gibi şikayetlere yol açarken bazı hastalarda gastrointestinal semptomların veya kardiyovasküler komplikasyonların izlenmesi ACE2 reseptörlerinin farklı dokulardaki dağılımı ile açıklanabilir. ACE2'ye bağlanan virüs hücre içine alınır ve çoğalmaya başlar.

Enfeksiyon öncelikle doğal bağışıklık sistemini etkilemekte ve başta tip I interferon (IFN) olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin (IFN- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, vb.) salınımına neden olmaktadır. Bazı olgularda, aşırı ve kontrolsüz sitokin ve kemokin salınımının tetiklemesi ile sitokin fırtınası gelişebilir ve başta solunum sistemi olmak üzere organ hasarı gelişmesine yol açabilir. Aynı zamanda virüsle enfekte olmuş hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından fagosit edilir. Bu da T hücrelerine antijen sunumuna neden olur ve humoral immün sistemi aktive eder. Sitotoksik T hücreleri, virüsle enfekte hücrelere doğrudan saldırır. Yardımcı T hücreler ise özellikle virüs-spesifik antikor üretimini desteklemek üzere B hücreleri aktive eder. Enfekte hastaların birçoğunda bu mekanizmalarla enfeksiyon sınırlandırılıp hastalık hafif semptomlarla geçirilirken, bir kısım hastada ise kontrolsüz ve aşırı proinflamatuvar sitokin salınımı sonucu abartılı bağışıklık yanıtının zararlı etkileri görülebilmektedir.

COVID-19'un Romatolojik Hastalıkları Taklit Eden Bulguları

COVID-19 ve romatolojik hastalıklar patogeneizde rol oynayan inflamasyon nedeniyle bazı benzer özelliklere sahiptir. COVID-19'un temel özelliklerinden olan lökopeni, trombositopeni, miyokardit ve interstisyel pnömoni gibi bulgular sistemik lupus eritematozus (SLE) ve sistemik skleroz gibi romatizmal hastalıklarda da görülebilmektedir.

COVID-19 seyrinde bir uçta asemptomatik bireyler varken diğer uçta şok ve sitokin fırtınasıyla giden şiddetli bir hiperinflamasyon tablosu vardır. Sekonder hemofagositoz olarak adlandırılan bu durum, sistemik juvenil idiyopatik artrit, SLE veya Kawasaki hastalığı gibi bazı romatizmal hastalıklarda görebildiğimiz MAS tablosuna benzemektedir. COVID-19'a bağlı gelişen sekonder hemofagositoz ile MAS tablosu; yüksek ferritin, artmış C-reaktif protein (CRP) ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri, düşük trombosit ve lenfosit sayıları gibi bazı ortak özellikleri paylaşırlar. Ancak bazı açılardan da farklılıklar vardır. Örneğin eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) azalma MAS'ta yaygın iken COVID-19'un tipik bir özelliği değildir. COVID-19'un en önemli özelliklerinden biri de Kawasaki benzeri bulgular ve sitokin fırtınası ile giden, MIS-C tablosudur.

Romatizmal hastalıklara benzer bir başka özellik de immün komplekslerle damarların tıkanmasına ikincil olarak görülebilen immün kompleks vaskülitidir. Vaskülitik cilt bulguları, Henöch Schonlein purpura (HSP) ve poliarteritis nodosaya (PAN) benzer şekilde maküler, livedoid döküntü veya purpura (nekrotik olan veya olmayan) şeklinde görülebileceği gibi, Aicardi-Goutieres sendromu (AGS) ve süt çocukluğu döneminde STING ile ilişkili vaskülit ("*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*"; SAVI) gibi interferonopatilerde gözlenen *chillblain* benzeri lezyonlar şeklinde de görülebilir. COVID enfeksiyonunu asemptomatik geçiren adölesanlarda dahi bu lezyonların gözlenmiş olması, patogeneizde yüksek interferon düzeyinin etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan SAVI ve AGS gibi hastalıklardaki yüksek interferon düzeyinin COVID-19'a karşı koruma sağlayıp sağlamayacağı hala araştırılmaktadır. Bir diğer bulgu ise akrosiyanozdur. Akrosiyanoz, adenoazin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği gibi ciddi vaskülopatinin gözlendiği hastalıkların bir bulgusudur. COVID-19 seyrinde ise gelişen yaygın intravasküler koagülasyon, antifosfolipit antikorlar veya immün kompleks birikimine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çocuklarda COVID-19 İle İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)

MIS-C, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili, multisistemik tutulumla giden çocukluk çağıının inflamatuvar bir hastalığıdır. Çocuklarda MIS-C tablosu sıklıkla enfeksiyondan 4-6 hafta sonra izlenir. Bu çocuklar enfeksiyonun akut döneminde klinik bulgu geliştirmiş olabilecekleri gibi, enfeksiyonu asemptomatik geçirmiş de olabilirler.

MIS-C klinik bulguları

Hastaların çoğu üç-beş gün süren ateş yakınması ile başvururlar. Özellikle gastrointestinal sistem (GIS) semptomları (karın ağrısı, kusma, ishal gibi) yaygın ve belirgindir. Bazı hastalar akut apandisiti taklit edecek kadar ciddi karın ağrısı ile başvurabilir ve bu nedenle apendektomi dahi planlanabilir. Bunun dışında gövde, kol ve bacaklarda değişik karakterlerde döküntü, el ve ayak sırtlarında ödem, gözlerde kızarıklık da oldukça yaygın semptomlardır. Solunum sistemi tutulumu nadir olup genelde kalp yetmezliği ve şok tablosuna giren çocuklarda gözlenir. Nörolojik semptomlar da yaygındır. Baş ağrısı, uyuşukluk ve konfüzyon sık görülen nörolojik semptomlar arasında sayılabilir. Hastaların az bir kısmı ensefalopati, nöbet, meningoensefalit ve koma gibi daha şiddetli nörolojik belirtilerle başvurabilirler.

MIS-C tanı kriterleri

Hem WHO, hem de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Center for Disease Control and Prevention*; CDC) tarafından, klinisyenlere yol göstermesi için MIS-C tanı kriterleri yayınlanmıştır. Her iki grupta da geçerli başlıca klinik belirtiler arasında; 24 saatten uzun süren ateş, laboratuvar bulgularında inflamasyon kanıtı, iki veya daha fazla organ tutulumu, mukokutanöz bulgular ve COVID-19 kanıtı polimeraz zincir reaksiyonu ("*polymerase chain reaction*"; PCR), antijen testi veya seroloji ile) veya COVID-19 hastası ile olası temas öyküsünün olması yer almaktadır (Tablo I). COVID-19 PCR test sonucunun negatif olması bu teşhisi ekarte ettirmez. MIS-C'nin virüse karşı immün aracılı sekonder bir yanıt olduğu düşünüldüğünden, COVID-19 PCR'ları genellikle MIS-C sırasında negatiftir ve vakaların çoğunda antikorlar pozitifliği saptanır.

Tablo 1. MIS-C tanı kriterleri

Kriter	CDC	WHO
Yaş	21 yaşından küçük	0-19 yaş arası
Klinik	<u>1. Ateş:</u> Dökümente edilmiş $> 38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve ≥ 24 saat süren veya beyan edilen ≥ 24 saat süren ateş <u>2. Laboratuvar (>1 bulgu):</u> • CRP $\uparrow$ • Eritrosit sedimentasyon hızı $\uparrow$ • Prokalsitonin $\uparrow$ • Fibrinojen $\uparrow$ • D-dimer $\uparrow$ • Ferritin $\uparrow$ • Laktat dehidrogenaz (LDH) $\uparrow$ • Interlökin-6 $\uparrow$ (IL-6) • Nötrofili, lenfositopeni • Hipoalbuminemi <u>3. İki veya daha fazla sistem tutulumu:</u> • Cilt: eritrodermi, mukozit, döküntüler • Kardiyovasküler: şok, troponin yüksekliği, beyin natriüretik peptid (BNP) yüksekliği, aritmi, anormal EKO bulgusu • Solunum: pnömoni, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), emboli • Renal: renal yetmezlik, akut renal hasar • Nörolojik: nöbet, inme, aseptik menenjit • Hematolojik: koagülopati • GİS: karın ağrısı, kusma, ishal, ileus, kanama, karaciğer enzimlerinde yükselme <u>4. Hastaneye yatış gerektiren klinik olarak ağır hastalık kanıtı</u>	<u>1. Ateş:</u> ≥ 3 gün süreli ateş <u>2. Laboratuvar (>1 bulgu):</u> İnflamasyonla uyumlu ≥ 1 bulgu(lar); • CRP $\uparrow$ • Eritrosit sedimentasyon hızı $\uparrow$ • Prokalsitonin $\uparrow$ <u>3. İki veya daha fazla sistem tutulumu:</u> • Döküntü, bilateral nonpürülan konjonktivit, mukokutanöz inflamasyon bulguları (ağız, el veya ayaklar) • Hipotansiyon veya şok • Kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvulit veya koroner anormallikler (EKO bulguları veya troponin/BNP yüksekliği dahil) • Koagülopati (PT veya APTT uzaması; D-dimer yüksekliği) • Akut GİS semptomları (diyare, kusma veya karın ağrısı)
COVID-19 kanıtı	Mevcut veya yeni bulgular; • PCR pozitifliği • Seroloji pozitifliği • Antijen testi pozitifliği veya • Son 4 haftada COVID-19 hastası temas öyküsü	COVID-19 lehine kanıt; • PCR pozitifliği • Seroloji pozitifliği • Antijen testi pozitifliği veya • Olası COVID-19 hastası ile temas öyküsü
Dışlama	Alternatif başka bir tanı olmaması	Belirgin mikrobiyal bir neden olmaması
Tanı	Ateş + inflamasyon + çoklu organ tutulumu + hastaneye yatış+ COVID-19 kanıtı + alternatif tanı olmaması	Ateş + inflamasyon + çoklu sistem tutulumu + COVID-19 kanıtı + alternatif mikrobiyal bir neden olmaması

Kawasaki hastalığı ile MIS-C arasındaki farklılıklar

MIS-C ve Kawasaki hastalığı (hem komplet hem de inkomplet) arasında klinik bulgular açısından birtakım benzerlikler vardır. Bu iki hastalık, özellikle mukokutanöz bulgular açısından benzer özellikler göstermektedir. Bu benzerliklerin yanı sıra, MIS-C ile Kawasaki hastalığı birçok açıdan farklı özellikler sergiler. Bunun en çarpıcı örneği MIS-C’de ortalama tanı yaşı 8-12 yaş iken Kawasaki hastalığının ise 5 yaşından büyük çocuklarda nadir görülmesidir. Kawasaki hastalığında izlenen koroner arter anormalliklerinden (dilatasyon, anevrizma) farklı olarak MIS-C’de görülen en sık kardiyak anormallik, sol ventrikül disfonksiyonu ve miyokardittir. Gastrointestinal bulgular, MIS-C’de Kawasaki hastalığına göre daha yaygındır. Ek olarak MIS-C’de lenfopeni ve trombositopeni daha sık görülürken, Kawasaki hastalığında ise trombositoz ön plandadır.

MIS-C tedavisi

MIS-C tedavisinin asıl amacı, sistemik inflamasyonu kontrol altına alarak mortaliteyi ve kalıcı kardiyak disfonksiyon gibi uzun vadede gelişebilecek morbidite riskini azaltmaktır. Tedaviye hastanın kliniğine göre karar verilir. Tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları, Tablo II’de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo II. MIS-C tedavisinde kullanılan immünomodülatör ilaçlar

İlaç	Doz
Biyolojik Ajan	Anakinra: 2–6 mg/kg/gün, IV, günlük, takip eden bölümlerce tedavi süresine karar vermeli Tosilizumab: <30 kg: 12 mg/kg, IV >30 kg: 8 mg/kg, IV
İntravenöz immünglobulin (IVIG)	Kawasaki kriterleri mevcutsa: 2 gr/kg, IV MAS kriterlerini karşılıyorsa: 1-2 gr/kg, IV
Aspirin	Kawasaki kriterleri mevcutsa: 30–50 mg/kg/gün (48 saatlik ateşsiz dönemden sonra 3–5 mg/kg/gün dozuna düşülür)
Kortikosteroid	<u>Ağır klinik bulgular varsa iki tedavi seçeneği uygulanabilir:</u> 1. Metilprednizon, 0,8 mg/kg/gün, IV, 5-7 gün veya CRP normalleşene kadar; ardından prednizon/prednizolon 2 mg/kg/gün, ağızdan (PO), 2–3 haftada kesilir 2. Metilprednizolon, 10–30 mg/kg/gün, IV, 3 gün; ardından prednizon /prednizolon 2 mg/kg/gün, PO, 7 gün veya CRP normale dönene kadar, 2–3 haftada kesilir <u>MAS tablosu gelişmişse:</u> Pulse metilprednizon, 30 mg/kg/gün, IV, 3 bölünmüş dozda ve ardından 1 mg/kg, IV, her 12 saatte 1

Romatolojik Hastalığı Olanlarda COVID-19

Dünya çapında 3 milyondan fazla ölüme neden olan COVID-19 çoğu kişide asemptomatik bir seyir göstermekte veya ateş, öksürük, tat ve koku kaybıyla karakterize, hafif-orta şiddette grip benzeri bir hastalığa neden olmaktadır. Bazı hastalarda ise hastalık şiddetli ve agresif bir şekilde seyredip hastane yatışı ve solunum desteği ihtiyacına sebep olabilmekte veya ölümle sonuçlanabilmektedir. Romatizmal hastalıkları olup, genellikle immün aracılı artmış inflamatuvar cevaba sahip bireylerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından yüksek risk altında olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Şimdiye kadar bu konuda yapılmış en güncel ve kapsamlı çalışmalar, romatizmal hastalıklarda mortalitenin daha yüksek olmadığını, kötü prognoz kriterlerinin ise sağlıklı bireylerdeki ile benzer olduğunu göstermiştir. Buna göre ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer ve böbrek hastalıklarının mortaliteyi arttırdığı görülmüştür. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar incelendiğinde günlük 10 mg prednizolon eşdeğeri steroid kullanımının mortaliteyi arttırdığı rapor edilirken, hastalık modifiye edici ilaçlar ("*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*"; DMARD) ve biyolojik ajanların belirgin bir risk farklılığı yaratmadığı gözlenmiştir.

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Romatolojik Hastalıkların Yönetimi

Enfeksiyonların romatolojik hastalıklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olması nedeniyle pandemi süreci, hem romatolojik hastalığı olan bireyler hem de bu hastaları takip eden hekimler için büyük bir sorun oluşturmuştur. Bu süreçte, hastaların tedavisine güvenli bir şekilde nasıl devam edilebileceği ve olası maruziyet/enfeksiyon durumunda neler yapılması gerektiğiyle ilgili rehberlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu ihtiyacı karşılamak için Amerikan Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology*, ACR) aralıklı güncellemeler yaparak öneri niteliğinde bazı rehberler yayınlamıştır. Erişkin hastaların yönetimiyle ilgili rehberler üç kez güncellenmiş, son rehber Şubat 2021'de yayınlanmıştır. Bu rehberde öneriler orta-yüksek (O-Y) fikir birliği derecelendirmesi verilerek dört başlıkta gruplandırılmaktadır. Buna göre;

1. Romatizmal hastalığı olanlar için genel öneriler

- COVID-19'a bağlı kötü prognoz, öncelikle yaş ve komorbidite gibi genel risk faktörleriyle ilişkili görünmektedir. (Y)

- Hastalara genel önleyici tedbirler (sosyal mesafe, maske takma ve el hijyeni) konusunda danışmanlık verilmelidir. (Y)
 - Hastalar ve romatologlar arasında paylaşılan karar verme sürecinin bir parçası olarak, sağlık hizmeti karşılaşmalarını ve potansiyel maruziyeti azaltmak için önlemler alınmalıdır (laboratuvar testlerinin arasının açılması, teletıp kullanımı, intravenöz ilaçların doz aralıklarının açılması) (O-Y)
 - Glukokortikoidler endike ise maruziyet veya enfeksiyon durumuna bakılmaksızın romatizmal hastalığı kontrol altına almak için mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. (O-Y)
 - Glukokortikoidler, maruziyet veya enfeksiyon durumuna bakılmaksızın aniden kesilmemelidir. (Y)
 - Endike ise, ACE inhibitör veya anjiyotensin reseptör blokör (ARB) tedavileri tam dozlarda sürdürülmeli veya başlanmalıdır. (O-Y)
2. *Enfeksiyon/bilinen SARS-CoV-2 maruziyeti olmayan durumlarda ve stabil romatizmal hastalığı olan SLE hastaların tedavisi*
- Stabil romatizmal hastalığı olan hastalarda devam eden tedavi;
 - o Hidroksikloroklorokin (HCQ) /klorokin (CQ), sülfasalazin (SSZ), metotreksat (MTKS), leflunomid (LEF), immünosupresanlar (ör. takrolimus, siklosporin A (CSA), mikofenolat mofetil (MMF), azatiopürin (AZA)), biyolojikler, janus kinaz (JAK) inhibitörleri ve NSAİİ (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) devam edilebilir. (O-Y)
 - o Denosumab, sağlık hizmeti karşılaşmalarını en aza indirmek için doz aralıkları 8 aydan daha uzun olmayacak şekilde uzatılarak verilebilir. (O)
 - o Hayati organı tehdit eden romatizmal hastalık öyküsü olan hastaların immünosupresif tedavilerinin dozu azaltılmamalıdır. (O)
 - SLE tedavisi;
 - o Yeni tanı hastalarda HCQ/CQ, mümkün olduğunda tam dozda başlatılmalıdır. (Y)
 - o SLE'li hamile kadınlar için, HCQ/CQ mümkün olduğunda aynı dozda sürdürülmelidir. (Y)
 - o Gerekirse belimumab başlanabilir. (O)

3. *Enfeksiyon veya bilinen SARS – CoV-2 maruziyetinin olmadığı durumlarda yeni teşhis edilmiş veya aktif romatizmal hastalığın tedavisi*

- İnflamatuvar artrit;
 - o Hastalığı HCQ/CQ ile iyi kontrol edilen hastalarda DMARD tedavisi mümkün olduğunca devam ettirilmeli; erişilemediğinde (aktif veya yeni tanı hastalar dahil), farklı bir geleneksel sentetik DMARD'a geçiş (monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak) düşünülmelidir. (O-Y)
 - o İnterlökin-6 reseptör inhibitörü ile hastalığı iyi kontrol edilen hastalarda, bu ajan mümkün olduğunca devam ettirilmelidir; ajana erişilemediğinde, farklı bir biyolojik ajana geçiş düşünülmelidir. (O)
 - o Optimal geleneksel sentetik DMARD'lara rağmen orta ila yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara biyolojik ajan başlanabilir. (Y)
 - o Aktif veya yeni tanı inflamatuvar artrit hastalarına geleneksel sentetik DMARD'lar başlanabilir veya değiştirilebilir. (O)
 - o Gerekirse, düşük doz glukokortikoidler (≤ 10 mg prednizon eşdeğeri/gün) veya NSAİİ'ler başlanabilir. (O-Y)
- Diğer romatolojik hastalıklar;
 - o Sistemik inflamatuvar veya hayati organı tehdit eden hastalığı olanlara (ör. lupus nefriti/vaskülit), yüksek doz glukokortikoidler veya immünosupresanlar (ör. takrolimus, CSA, MMF, AZA) başlanabilir. (O)
 - o Gıda ilaç idaresi (*Food and Drug Administration*; FDA) onaylı olmayan endikasyonlar için yeni HCQ/CQ reçetelerinden kaçınılmalıdır. (Y)

4. *Bilinen SARS-CoV-2 maruziyetini takiben ve aktif/olası COVID-19 varlığında romatizmal hastalığın tedavisi*

- SARS – CoV-2 maruziyetini takiben;
 - o SSZ ve NSAİİ devam edilebilir. (O-Y)
 - o HCQ/CQ, immünosupresanlar (takrolimus, CSA, MMF, AZA), IL-6 reseptör inhibitörü olmayan biyolojik ajanlar ve JAK inhibitör tedavileri geçici olarak durdurulmalıdır, iki hafta semptomsuz olduğu gözlenene kadar beklenmelidir. (O-Y)
 - o Seçilmiş vakalarda IL-6 reseptör inhibitörlerine devam edilebilir. (O)

- Belgelenmiş veya olasılıkla COVID-19;
 - o COVID-19 şiddeti ne olursa olsun, HCQ/CQ, SSZ, MTKS, LEF, immüno-supresanlar, anti-IL-6 olmayan biyolojikler ve JAK inhibitör tedavileri durdurulmalı veya kesilmelidir. (O-Y)
 - o Şiddetli solunum semptomları olan hastalarda NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. (O)
 - o Seçilmiş vakalarda IL-6 reseptör inhibitörleri devam edilebilir. (O)
- COVID-19' u takiben tedaviye yeniden başlama;
 - o Komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar için (hafif pnömoni/pnömoni yok/ayaktan tedavi/evde karantina), romatizmal hastalık tedavilerinin (ör. DMARD, immüno-supresan, biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörleri) semptomların çözülmesinden sonraki 7-14 gün içinde yeniden başlatılması düşünülebilir. SARS-CoV-2 için pozitif PCR testi sonucu olan, ancak asemptomatik olan (ve kalan) hastalar için, romatizmal hastalık tedavilerinin (ör. DMARD'lar, immüno-supresanlar, biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörleri) 10-17 gün sonra yeniden başlatılması düşünülebilir. (Y)
 - o Daha şiddetli COVID-19 ile ilişkili hastalıktan iyileşen hastalarda romatizmal hastalık tedavilerinin yeniden başlatılmasının zamanlaması ile ilgili kararlar ise vaka bazında alınmalıdır. (Y)

PCR pozitifliği uzun süre devam edebilmesi nedeniyle tedaviyi geciktirmek adına hastalara yeniden ilaç başlamadan önce PCR bakılması önerilmektedir.

Çocuk hastaların yönetimiyle ilgili rehber ise ACR tarafından Eylül 2020'de yayınlanmıştır. Bu rehberde öneriler orta-yüksek (O-Y) fikir birliği derecelendirmesi verilerek beş başlıkta gruplandırılmaktadır. Buna göre;

1. Romatizmal hastalığı olanlar için genel öneriler

- Hastalara ve ailelerine, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruziyeti azaltmak için sosyal mesafe, el yıkama ve maske takma gibi genel önleyici tedbirler konusunda danışmanlık verilmelidir. (Y)

- Romatologlar, ailelerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna mesleki olarak maruz kalma riski altında olabileceğinin farkında olmalı ve işyerinde sağlık ve güvenlik uygulamaları konusunda danışmanlık vermelidir. (Y)
 - SARS-CoV-2'nin toplumda arttığı dönemlerde teletıp yoluyla klinik değerlendirme ve tedavi düşünülmelidir. (Y)
 - Kronik üveit açısından yüksek risk taşıyan veya üveit öyküsü olan hastaların rutin oftalmolojik muayenesi düzenli olarak devam edilmelidir. (Y)
 - Yıllık grip aşısı dahil olmak üzere rutin çocukluk aşılarına (DMARD tedavisi nedeniyle kontrendike olmadıkça) devam etmelidir. (Y)
 - Romatologlar, pandemi nedeniyle çocukların ve bakım verenlerinin zihinsel sağlık sorunları, anksiyete ve depresyon riski altında olabileceğinin farkında olmalıdır. (O)
 - Genel popülasyona benzer şekilde romatizmal hastalığı olan çocuklarda SARS-CoV-2 antikör testi, geçirilmiş enfeksiyon veya yeni enfeksiyon riski hakkında bilgi vermede yararlı değildir. (Y)
2. *Enfeksiyon/bilinen SARS-CoV-2 maruziyeti olmadığı durumlarda romatizmal hastalığı olan çocukların tedavisi*
- Altta yatan hastalığı kontrol etmek için NSAİİ, HCQ, ACE inhibitörü/ARB, kolşisin, DMARD ve biyolojik ilaçlara devam edilebilir veya başlanabilir. (Y)
 - Altta yatan hastalığı kontrol altına almak için mümkün olan en düşük dozda glukokortikoidlere devam edilebilir veya başlanabilir. (Y)
 - Yaşamı ve/veya organı tehdit eden durumlarda altta yatan hastalığı kontrol altına almak için yüksek doz glukokortikoidler kullanılabilir. (Y)
 - Yaşamı ve/veya organı tehdit eden durumlarda altta yatan hastalığı kontrol altına almak için siklofosfamid başlanabilir veya kullanmaya devam edilebilir.
 - Aktif artritli hastalara eklem içi glukokortikoid enjeksiyonları uygulanabilir. (Y)
 - Stabil hastalığı olanlarda SARS-CoV-2'ye potansiyel maruziyeti azaltmak için laboratuvar testlerinin arasının açılması düşünülebilir. (Y)

- Altta yatan hastalığın yeterli değerlendirmesi ve kontrolünü sağlamak amacıyla hastalık aktivitesi için laboratuvar izlemine standart uygulamaya göre devam edilmelidir. (Y)
 - Potansiyel hastalık alevlenmesi riski ve izlemin önündeki engeller göz önünde bulundurularak hastalarda tedavinin azaltılmasına planlandığı gibi devam edilebilir. (Y)
3. *SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile yakın/ev içi temas durumunda romatizmal hastalığı olan çocukların devam eden tedavisi*
- COVID-19'a yakın/ev içi maruziyeti olan hastalar için sosyal mesafe, el yıkama ve maske takma gibi genel önleyici tedbirler enfeksiyon riskini azaltmak için son derece önemlidir. (Y)
 - Altta yatan hastalığı kontrol etmek için gerekirse NSAİİ, HCQ, kolşisin, DMARD ve biyolojik ajanlar devam edilebilir veya başlanabilir. (O)
 - Altta yatan hastalığı kontrol altına almak için mümkün olan en düşük dozda glukokortikoidlere devam edilebilir. (Y)
 - Yaşam ve/veya organı tehdit eden bir durum yoksa, yüksek doz glukokortikoidlere başlanması 1-2 hafta ertelenmelidir. (Y)
 - Yaşamı ve/veya organı tehdit edici durum varsa, yüksek doz glukokortikoidlerin başlatılması geciktirilmemelidir. (Y)
4. *Aseptomatik COVID-19 durumunda romatizmal hastalığı olan çocukların devam eden tedavisi*
- Altta yatan hastalığı kontrol etmek için gerekirse NSAİİ, HCQ, kolşisin, DMARD ve biyolojik ajanlara devam edilebilir. (Y)
 - Altta yatan hastalığı kontrol etmek için gerekirse siklofosfamid veya rituksimaba devam edilebilir. (O)
 - Altta yatan hastalığı kontrol altına almak ve adrenal yetmezliği önlemek için mümkün olan en düşük dozda glukokortikoidlere devam edilmelidir. (O)
5. *Semptomatik COVID-19 enfeksiyon durumunda romatizmal hastalığı olan çocukların devam eden tedavisi*

- Altta yatan hastalığı kontrol etmek için gerekirse NSAİİ, HCQ ve kolşisine devam edilebilir. (Y)
- DMARD ve biyolojik ajanlar (IL-1 ve IL-6 inhibitörleri hariç) geçici olarak ertelenmeli veya durdurulmalıdır. (Y)
- Altta yatan hastalığı kontrol etmek için gerekirse IL-1 ve IL-6 inhibitörlerine devam edilebilir. (Y)
- Altta yatan hastalığı kontrol altına almak ve adrenal yetmezliği önlemek için mümkün olan en düşük dozda glukokortikoidlere devam edilmelidir. (Y)

COVID-19 ve Aşılama

Amerikan Romatoloji Derneği tarafından, Mart 2021’de romatizmal ve kas-iskelet sistemi hastalıkları olan hastalarda COVID-19 aşılarının kullanımına dair birtakım öneriler yayınlanmıştır. ACR, hayatı tehdit eden hastalıkları olan hastalar dışında, hastalık aktivitesi ve ciddiyetine bakılmaksızın, COVID-19 aşısının mümkün olan en kısa sürede yapılması gerektiğini bildirmiştir. İmmünomodülatör tedavi alan hastaların da benzer şekilde COVID-19’a karşı aşılanması önerilmiştir. ACR panel üyeleri, HCQ, glukokortikoidler (20 mg’dan düşük prednizon eşdeğeri dozlar), SSZ, LEF, MMF ve AZA dahil olmak üzere DMARD’lar; oral siklofosfamid; tümör nekroz faktörü inhibitörleri; IVIG; IL-1, IL-17, IL-12 ve IL-23 dahil olmak üzere IL inhibitörleri; belimumab ve oral kalsinörin inhibitörleri alan hastalarda immünomodülatör tedavi veya aşılama zamanlaması arasında hiçbir değişiklik önerilmemiştir. Metotreksat, siklofosfamid ve JAK inhibitörleri alan hastalarda ise, her COVID-19 aşısı dozundan 1 hafta sonra, aşılama zamanlamasında herhangi bir değişiklik olmaksızın tedaviye devam edilmesini gerektiğini bildirilmiştir. Subkutan abatasept alan hastalar içinse, tedavinin yalnızca ilk COVID-19 aşısı dozundan hem 1 hafta önce hem de 1 hafta sonra durdurulması önerilmiştir. İntravenöz abatasept alan hastalarda ise, COVID-19 aşılaması, ilk aşısı dozu ilaç infüzyonundan 4 hafta sonra olacak ve sonraki ilaç infüzyonu bir hafta ertelenecek şekilde zamanlanma yapılmasını gerektiği bildirilmiştir. Son olarak, rituksimab alan hastalar için COVID-19 aşısının bir sonraki tedavi döngüsünden 4 hafta önce planlanması; ilk aşısı dozunu takiben, rituksimabın ikinci aşısı dozundan 2-4 hafta sonrasına kadar ertelenmesi önerilmiştir. Ancak 20 mg/gün veya daha

fazla prednizona eşdeğer glukokortikoid alan hastalarda aşılama zamanlaması konusunda fikir birliğine varılamamıştır.

Sonuç

COVID-19 pandemisi hala tüm Dünya’da etkisini sürdürmektedir. Bu süreçte romatizmal hastalık gibi kronik hastalığı olan, özellikle de bağışıklık baskılayıcı ilaç tedavisi alan çocukların yönetimi oldukça önemlidir. Hastaların enfeksiyon riskinden korunmasının yanı sıra altta yatan hastalığının tedavisinin de dengeli bir şekilde sürdürülmesi önemlidir. Bu kapsamda yapılan çalışmalar, yeni veriler ışığında güncel rehberleri takip etmek ve bu bilgiler ışığında hastalar için en faydalı olacak şekilde yol almak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Puttini PS. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14(1): 69-82.
2. American College of Rheumatology. COVID-19 vaccine clinical guidance summary for patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. February 2021. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>
3. Basatneh R, Vlahovic TC. Addressing the Question of Dermatologic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in the Lower Extremities: A Closer Look at the Available Data and its Implications. *J Am Podiatr Med Assoc* 2020.
4. Batu ED, Ozen S. Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int* 2020; 40(8): 1193-1213.
5. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 142:429-436.
6. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr* 2020; 109(6): 1082-1083.
7. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(6): 414-416.
8. Chan JFW, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523.
9. Chen J, Jiang Q, Xia X et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell* 2020; 19(7).
10. Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 443-472.
11. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in COVID-19. *J Rheumatol* 2020; 47(5): 639-642.
12. Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(9): 1043-53.
13. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383:347-358.
14. Du Toit A. Viral infection: changing sides to get in. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 476-477.
15. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1): e61-e63.

16. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(7): 859-866.
17. Graeff ND, Groot N, Ozen S et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease—The SHARE initiative. *Rheumatology* 2019; 58: 672–682.
18. Grimaud M, Starck J, Levy M et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020;10(1): 69.
19. Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML et al. Calm in the midst of cytokine storm: A collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17(1): 7.
20. Hedrich CM. COVID-19 Considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 2020; 214: 108420.
21. 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.
22. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17(2): 71-72.
23. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2020; 224:24–29.
24. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53(3): 371-372.
25. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–574.
26. Malattia, C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(3): 351-62.
27. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(2): e1-e12.
28. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children* 2020; 7:69.
29. Pouletty M, Borocco C, Ouldali Net al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicenter cohort. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:999–1006.
30. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary pediatric hospital. *Pediatr Cardiol* 2020; 12:1–11.

31. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015; 29(5): 927-41.
32. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID-19: a New York City experience. *J Med Virol* 2020; 93(1): 424-433.
33. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237): 1607-1608.
34. Rockx B, Baas T, Zornetzer GA et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2000; 83:7062–7074
35. Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children. Up to Date (2020).
36. 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.
37. United States Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
38. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Pediatric Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(11): 1809-1819.
39. Webb K, Abraham DR, Faleye A et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(10): e38.
40. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584(7821): 430-436.
41. 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): 10970-10975.
42. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80(6): 607-613.
43. Zhang W, Zhao Y, Zhang F et al. The use of antiinflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020; 214:108393.
44. Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): e38.
45. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.

COVID-19'DA KARDİYAK TUTULUM

Dr. Muharrem İMANLI*, Dr. Ebru AYPAR, Dr. Tefik KARAGÖZ****

Koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19), ilk defa Aralık 2019'da Çin'de tanımlanmış ve tüm dünyaya yayılarak global bir pandemiye ve dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteye neden olmuştur.

Çocuk COVID-19 vakalarında erişkinlerden daha hafif semptomlar ve daha iyi prognoz bildirilmiştir. Çocuklar, tüm COVID-19 vakalarının sadece %2-5'ini oluşturmaktadır, 72.314 hastanın değerlendirildiği bir yayında 10 yaş altı çocukların vakaların sadece %1'ini oluşturduğu bildirilmiştir.

Çocuklarda daha az sayıda COVID-19 vakası bildirilmesi nedeniyle çocuklarda kardiyovasküler tutulum hakkında erişkinlere göre hala daha az veri vardır. İspanya'da COVID nedeniyle yoğun bakım ünitelerine yatırılan çocukların %34'ü kardiyak işlev bozukluğuyla başvurmuştur.

Çocuklarda kardiyovasküler tutulumla ilgili Ocak-Temmuz 2020 arasında yayınlanan 193 makalenin meta analizinin yapıldığı Kasım 2020'de yayınlanan bir çalışmaya göre, çalışmalarda daha çok MIS-C ("*multisystem inflammatory syndrome-children*") vakaları bildirilmiş, MIS-C'nin çocuklarda COVID-19 mortalitesinin önemli bir kısmını oluşturduğuna değinilmiştir. Sağlıklı çocuklarda MIS-C olmaksızın görülen kardiyovasküler tutulumu bildiren az sayıda yayında çocuklarda miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, kardiyak aritmiler, pulmoner hipertansiyon bildirilmiştir (Tablo I).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara

Tablo 1. Önceden kardiyak hastalığı olmayan COVID-19’lu çocuklarda bildirilen kardiyak tutulum gösteren vaka ve vaka serileri.

Kaynak	Mekanizma	Tanımlama
Dong ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	Çin’de 2135 çocuk COVID-19 hastasının 13’ünde (%0,6) miyokard zedelenmesi veya kalp yetmezliği bildirilmiş, ölüm bildirilmemiştir.
Cui ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	55-günlük sağlıklı kız bebekte başvuruda yüksek troponin I düzeyi bildirilmiş, hasta düzelmiştir.
Del Barba ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	38-günlük erkek bebekte hafif kardiyovasküler inflamasyon, troponin T’de artış, kardiyak MRG’de minimal perikardiyal efüzyon saptanmış, hasta düzelmiştir.
Gnecchi ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	Sağlıklı 16 yaş erkek acile göğüs ağrısı, ateşle başvurmuş, EKG’de inferolateral derivasyonlarda ST segment elevasyonu, ekokardiyografide sol ventrikül inferior ve anterolateral segmentlerde hipokinezi, EF:%52, çok yüksek troponin I saptanmış. Kardiyak MRG’de miyokardit tanısı doğrulanmış, 12. günde tam iyileşme.
Craver ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	Sağlıklı 17 yaşında erkek hasta ani kardiyak ölümle başvurdu. Otopside eozinofil ağırlıklı inflamatuvar infiltrasyonla giden diffüz miyokardit saptandı.
Sun ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	13 aylık erkek bebekte kalp ve çoklu organ yetmezliği bildirilmiştir. Plazmaferez ve oksijenle düzelmiştir.
Su ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	COVID-19 olan 9 sağlıklı çocuğun 6’sında yüksek CK-MB saptanmış, tüm hastalarda tam iyileşme.
Kesici ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	2 yaşında sağlıklı erkek çocuk, COVID-19’a bağlı solunum sıkıntısıyla başvurdu, 2. günde şok gelişti, artmış troponin, ekokardiyografide azalmış sol ventrikül kasılması, arrest sonrası ECMO’ya bağlandı, kaybedildi. Otopside kardiyak dokuda PCR ile SARS-CoV-2 virüsü ve dilate kardiyomiyopati gösterildi.
Giacomet ve ark.	Miyokardiyal zedelenme	2 aylık erkek bebek ateş, kusma, ishale başvurdu. SARS-CoV-2 enfeksiyonu gösterildi. Artmış troponin I, BNP değerleri, yüksek IL-6, ekokardiyografide hafif sol ventrikül işlev bozukluğu gösterildi. IVIG tedavisi ile tam iyileşme.
Rodriguez-Gonzalez ve ark.	Pulmoner hipertansiyon	6 aylık erkek hasta, pnömoni, şok, ağır hipoksemiyle başvurdu. Artmış troponin I, BNP değerleri, yüksek IL-6, ekokardiyografide ağır pulmoner hipertansiyon saptandı. PTE dışlandı. İnotrop, mekanik ventilator desteği, Tocilizumab ile hasta düzeldi.
Samuel ve ark.	Aritmi	COVID-19 gelişen önceden sağlıklı 36 çocuk hastada 6 hastada aritmi (5’inde non-sustained VT, 1’inde atriyal taşikardi). Üç hastaya ilaç tedavisi, Dördünde anormal ekokardiyografi bulguları, izlemde hepsinde tüm düzelmeye.
Xia ve ark.	Aritmi	COVID-19 ile hospitalize olan 20 çocuk hastanın 4’ünde EKG bulguları (sinüs taşikardisi, atriyal aritmi, 1. derece atriyoventriküler blok, atriyal ve ventriküler prematüre atımlar) Tüm hastalar tedavi gerekmeksizin iyileşti.

Kardiyovasküler Tutulumda Patogenez

COVID 19’da kardiyak zedelenmeye neden olduğu düşünülen mekanizmalar Tablo II’de özetlenmiştir.

Tablo II. COVID-19’da kardiyak zedelenmeye neden olduğu düşünülen mekanizmalar

Mekanizma	Açıklama
COVID-19 ilişkili miyokardit	SARS-CoV-2 miyokardiyal zedelenmeyi ACE2 reseptörü yardımıyla direkt miyositlere girerek sağlıyor olabilir. ACE2 reseptörü, kalpte yüksek miktarda bulunur ve SARS-CoV-2 spike proteinine karşı yüksek bağlanma gösterir .Virüs ayrıca aktif CD8+ T lenfositlerinin kardiyomiyositlere gelmesini sağlayarak hücresel sitotoksiste ile miyokardiyal inflamasyona neden olabilir.
İmmün yanıtın bozulması ve sitokin fırtınası	SARS-CoV-2 enfeksiyonu, immün yanıtı bozarak, yüksek nötrofil/lenfosit oranına, düşük T4 ve T8 hücre düzeylerine, proinflammatuar sitokinlerin (IFN- γ , TNF, IL-1, IL-6, IL-18), artmasına ve dolaşıma geçmesine neden olur, bu sitokin fırtınası multi-sistem inflamasyona, çoklu organ yetmezliğine, kardiyovasküler sistem zedelenmesine, hızlı ağır kardiyak işlev bozukluğuna, hemodinamik dengesizliğe, periferik ve pulmoner ödeme neden oluyor olabilir. İmmün sistemin deksametazonla düzenlenmesi hospitalize edilen COVID-19 hastarında olumlu etki yaratmaktadır.
Oksijen gereksinimi ve sağlanması arası dengesizlik	Akut solunum yetmezliği sendromu ve sistemik hipotansiyon sonucu oksijen gereksinimi ve sağlanması arasındaki dengesizlik gelişir, miyokard hipoperfüzyonu olur. Miyokardiyal zedelenme, myositlerde hipoksiye bağlı nekrozdan kaynaklanıyor olabilir.
Tromboembolik olaylar	Sitokin fırtınasına bağlı gelişen sistemik inflamasyon, endotelial işlev bozukluğuna ve kanda prokoagülan aktivitenin artmasına neden olur, bir çok organda mikrotrombuslar gelişir, koroner arterlerde de tromboz görülebilir.
COVID-19’da kullanılan kardiyotoksik ilaçlar	Kardiyotoksikitesi olan ilaçlar miyokardiyal işlev bozukluğuna, ağır sistemik hipotansiyona, QT uzamasına neden olarak ventriküler aritmilere veya atriyoventriküler bloklara neden olabilir.
İnotropların ve mekanik ventilasyonun olumsuz etkileri	Mekanik ventilasyonda olan kritik hastalarda sağ kalbe venöz dönüş azaldığı için kardiyak debi düşer, sağ ventrikül işlev bozukluğu, sol ventrikül elastisitesinde azalma görülür. Akciğer enfeksiyonuna ayrıca ventilatörde kullanılan yüksek pozitif end ekspiratuar basınca bağlı sağ ventrikül ardyükü artar, sağ kalp yetmezliği, miyokardiyal zedelenme olur. İnotroplar ayrıca kalbin metabolik gereksinimini artırır.
Önceden var olan kalp hastalıkları	Kalp hastalarında viral enfeksiyona bağlı artmış morbidite ve mortalite görülür. Düşük kardiyopulmoner rezervi olan hastalar kardiyak zedelenmeye daha yatkındır. Kalp hastalarında COVID-19 sırasında miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu, ventriküler aritmiler, ani bozulma görülmesi daha sıktır.

ACE: “Angiotensin converting enzyme”; IL: interleokin; IFN- γ : interferon-gamma; TNF: Tümör nekroz faktörü.

Miyokardit, Miyokardiyal İşlev Bozukluğu ve Kalp Yetmezliği

SARS-CoV-2 ile enfekte olan çocuklarda diğer bir virüs enfeksiyonu da birlikte görülebilir. Miyokardit ve perikardit bulguları hafif özgün olmayan semptomlar ve göğüs ağrısından kardiyojenik şoka kadar değişiklik gösterebilir. Çocuklarda miyokardit, grip benzeri semptomlar, bulantı, solunum sıkıntısı, nefes darlığı, taşikardi, bebeklerde azalmış iştah, beslenmede bozulma, takipne gibi bulgularla karşımıza gelebilir. Çocuklarda miyokarditin fulminan tipinde, zayıf periferik nabızlar, soğuk ekstermiteler, gallop ritmi, raller ve periferik ödemden çok hepatomegali gibi muayene bulguları saptanır. Perikardit daha çok adölesanlarda görülür. Klasik olarak yataınca ve öksürükle artan, inspirasyonda ve oturunca azalan göğüs ağrısı görülür.

COVID-19’lu çocuklarda kardiyak tutulumu erken dönemde saptamak için ilk taramada EKG çekilmeli, kreatinin kinaz kas-beyin izoenzimi (CK-MB) ve troponin I veya T, serum B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyleri bakılmalıdır; CK-MB ve/veya kreatinin kinaz kas-beyin izoenzimi (CK-MB) ve troponin I veya T’de troponin I veya T’de yükselme (çocuklarda %86 have spesifite, %71 sensitivite), elektrokardiyogram (EKG) anormallikleri (ST segment, T dalga QRS kompleks voltaj değişiklikleri) kardiyak zedelenme tanısını doğrular. Troponin I ve T düzeyleri akut miyokarditte, CK-MB’den daha sık yükselir. Ayrıca normal kardiyak biyomarker düzeyleri miyokardit olmadığını göstermez. Myokardit ve/veya miyoperikarditten şüpheleniliyorsa SARS-CoV-2 yayılımı riskini azaltmak için hastalara ekokardiyografik değerlendirilme yatak başında yapılmalıdır.

Çocuklarda miyokardit vakaları, hastalığın tek klinik bulgusu olarak veya pnömoni ile birlikte bildirilmiştir. Dong ve arkadaşlarının çalışmasında çocuk hastaların %0,6’sında (13/2135 hasta) miyokardiyal zedelenme veya kalp yetmezliği bildirilmiştir. Miyokardiyal zedelenme yenidoğandan adölesanlara kadar tüm yaş gruplarında bildirilmiştir. Bu vakaların bir kısmında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen ağır ve beklenmedik artmış morbidite (yoğun bakım yatışı, inotropik destek, mekanik ventilasyon gereksinimi) ve ani kardiyak ölüm gibi mortaliteler bildirilmiştir. Ani kardiyak ölüm bildirilen çocukların miyokardlarında SARS-CoV-2 virüsünün gösterilmesi de miyokardiyal zedelenmede direkt viral hasarın önemli bir mekanizma olduğu görüşünün desteklemektedir.

Az sayıda yayına göre, SARS-CoV-2 enfeksiyonu fulminan miyokardit kliniğiyle karşımıza gelebilir. Özellikle akut başlangıçlı göğüs ağrısı, ST-dalga değişiklikleri, kardiyak aritmiler ve hemodinamik instabilite olan COVID-19 hastalarında fulminan miyokarditten şüphelenilmelidir. Ayrıca bu hastalarda ekokardiyografide sol ventrikül dilatasyonu, azalmış kontraktilite, serum kardiyak troponin ve BNP değerlerinde belirgin artış görülebilir. Miyokardit, çocuk COVID-19 hastalarında nadir görülür, ancak görülürse klinikte erken dönemde görülebilir ve ani kardiyak ölüme neden olabilir.

COVID-19 sırasında miyokardit tanısında diğer bir yöntem kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Miyokardiyal dokudan biyopsi alınmasının invaziv olması ve güçlüğü nedeniyle şu anda miyokardit tanısında altın standart kardiyak MR görüntülemesidir. Otuz dört çalışmanın değerlendirildiği 199 hastalık bir seride kardiyak MRG'lerin %21'i normal saptanırken en sık miyokardit tanısı (%40,2) konmuştur. Kardiyak MR görüntülemesinde miyokarditi destekleyen T1 (%73) ve T2 (%63) haritalama anormallikleri, T2 görüntülemesinde ödem (%51) saptanmıştır. Çoğu hastada ventrikül işlevleri normal bulunmuştur. Çocuklarda ise daha çok miyokardiyal nekroz olmadan ödem şeklinde Kawasaki-benzeri tutulum saptanmıştır (%67). Kardiyak MR görüntülemesinde miyokardiyal nekrozun derecesini gösteren LGE ("*late gadolinium enhancement*") prognozu gösteren önemli bir belirteçtir. Kardiyak MR görüntülemenin çekilemediği COVID-19'lu hastalarda EKG eşliğinde gecikmiş miyokardiyal görüntülemeli BT-anjiyografi ile miyokardda inflamasyon varlığı ve koroner arterler görüntülenebilir.

Tedavi

COVID-19 olan çocuklarda akut miyokardit erişkinlere göre çok az görülmekle beraber ve miyokardit patogenezinin daha iyi anlaşılmasına rağmen, tedavi stratejileri diğer viral miyokarditler gibi tartışmalıdır. Genel yaklaşım destekleyici tedavidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda yaklaşım konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi, önyük ve artıyükün azaltılması, yakın aldığı-çıkarıldığı sıvı izlemi, diüretikler, inotropolar ve/veya vasopressor ajanlarla destek, antikoagülasyon, aritmi yönetimi ve ventilasyon desteğini içerebilir. Dopamin, dobutamin, adrenalin, norepinefrin, milrinon gibi inotropoların kullanımı gerekli olabilir. Ayrıca, viral miyokarditte akut dekompan-

satuar faz atlatıldıktan sonra, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve beta blökerlerin erken uygulanmasının yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu ciddi şekilde azalmışsa veya atriyal aritmi varlığında antikoagülasyon önerilebilir. Bazı hastalar, kardiyak yükü azaltmanın bir yolu olarak ventilasyon desteğine ihtiyaç duyabilir. Nazal veya maske yoluyla uygulanan sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) transmural miyokardiyal duvar gerilimini azaltarak sol ventrikül artyükünün azaltılmasına yardımcı olabilir. Kesici ve arkadaşlarının yayınladığı akut fulminan miyokardit vakasında olduğu gibi şiddetli miyokardit vakalarında ağır şok tablosundaki hastalara ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) veya “*ventriküler asist device*” şeklinde dolaşım desteği uygulanması gerekli olabilir.

İntravenöz immünoglobulin tedavisi (IVIG) ve kortikosteroid tedavilerinin literatürde akut miyokardit vakalarında etkili olmadığı bildirilmiş ve rutinde kullanımı önerilmemiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) immün baskılayıcı tedavileri sadece aktif enfeksiyon olmadığı gösterilen vakalarda önermektedir. Bununla birlikte literatürde çocuklarda bazı vakalarda COVID-19 ilişkili akut fulminant myokardit tedavisinde; plazmaferez, IVIG, metilprednizolon, tocilizumab tedavilerinin etkili olduğu bildirilmiştir.

COVID-19’a bağlı perikardiyal tutulum da gösterilen vakalarda tedavide, özellikle büyük çocuklarda göğüs ağrısı varsa akut koroner sendrom olmadığı gösterildikten sonra, anti-inflamatuvar ilaçların da (ibuprofen, kolşisin gibi) kullanımı bildirilmiştir.

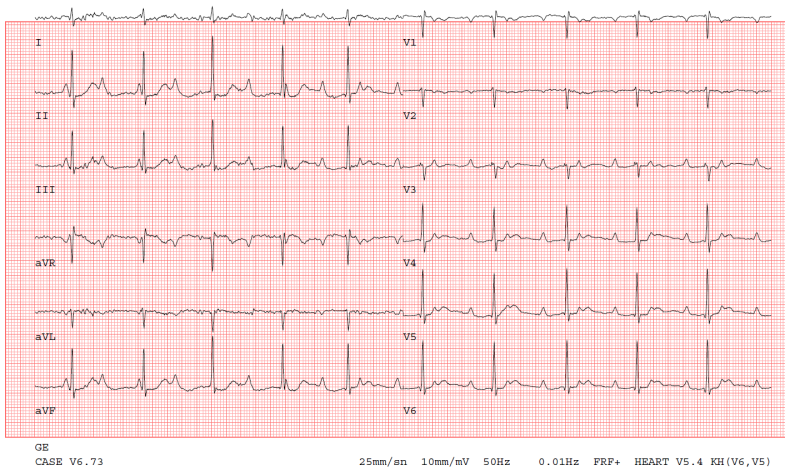
Aritmiler

Aritmiler, COVID-19 hastalarında yaygın tanımlanan kardiyak belirtilerdir. Bazı hastalarda kalp çarpıntısının ilk semptomlardan biri olduğu görülmüştür COVID-19’lu çocuklarda ciddi aritmiler seyrek ancak insidans genel pediatrik popülasyonda beklenenden yüksektir. Kalp zedelenmesi ve aritmileri tetikleyen mekanizmalar net olarak belli değildir, ancak şiddetli sistemik ve miyokardiyal inflamasyon en olası nedenlerden biridir. Tablo III’te COVID-19 hastalarında olası aritmi mekanizmaları özetlenmiştir. COVID-19’lu çocuklarda aritmi sıklığı hakkında çok az veri vardır, iki az sayıda hasta içeren araştırmada hastanede yatan COVID-19’lu çocukların %16-20’sinde kardiyak aritmi bildirilmiştir.

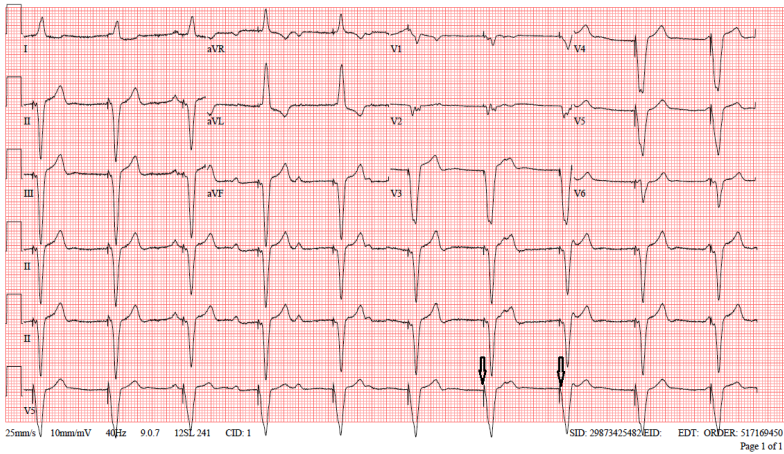
Tablo III. COVID-19 tanılı hastalarda aritmi mekanizmaları

- Akut miyokardiyal zedelenme/miyokardit
- Hipoksi
- Sistemik inflamasyon
- Otonom dengesizlik
- Elektrolit anormallikleri
- QT uzatan ilaçlar (antiviraller, antibiyotikler)
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Kardiyovasküler komorbiditeler (hipertansiyon, doğuştan kalp hastalığı, kardiyomyopati)

Sinüs taşikardisi COVID-19 olan hastalarda ateş, solunum yetmezliği, hipoksemi, hemodinamik bozulma, korku, anksiyete, ağrı, diğer bazı fiziksel ve duygusal semptomlar gibi bir çok nedenden dolayı görülebilen en yaygın ritim bozukluğudur. Geçici sinüs bradikardisi, COVID-19'un olası bir başvuru bulgusudur ve birçok nedeni olabilir, ancak sinüs düğümünün şiddetli hipoksi ve dolaşımdaki sitokinlere bağlı inflamasyonu olası tetikleyicilerdir. Atriyoventriküler bloklar da COVID-19'lu çocuklarda özellikle miyokardit gelişen hastalarda bildirilmiştir. Şekil 1'de COVID 19 enfeksiyonundan bir ay sonra başvuran hastanın AV tam bloklu EKG'si görülmektedir. Bu hastaya transvenöz pil takılma gereksinimi olmuştur (Şekil 2). Atriyal aritmiler COVID-19'lu yetişkinlerde siktir, ancak çocuklarda COVID-19 ilişkili MIS-C zemininde atriyal fibrilasyon gelişen sadece bir hasta bildirilmiştir.



Şekil I. COVID 19 enfeksiyonundan 1 ay sonra başvuran 17 yaşında kız hastanın AV tam bloklu EKG'si görülmektedir.



Şekil II. Transvenöz pil takılması sonrası hastanın pile ait “pace” atımlarının (ok işareti) görüldüğü EKG’si görülmektedir.

Yaşamı tehdit edici aritmilerin bildirildiği yetişkinlerin aksine, COVID-19’lu çocuklarda supraventriküler taşikardi, erken atriyal ve ventriküler atımlar, 1. derece atriyoventriküler bloklar ve inkomplet sağ dal bloğu gibi daha az tehlike oluşturan aritmiler bildirilmiştir. Samuel ve arkadaşlarının çalışmasında, 36 COVID-19’lu çocuk hastada kardiyak aritmi gelişen altı hastanın beşinde süresiz (“non-sustained”) ventriküler taşikardi atakları gözlemlenmiş, ataklar kendiliğinden geçmesine rağmen, hastaların %50’sine antiaritmik tedavi gerekmiştir. Aritmiler, COVID-19’lu hastalarda klinik seyri karmaşıklatabilecek ve prognozu kötüleştirebilecek nadir olmayan bir klinik bulgu olarak kabul edilmelidir ve hastalık durumuna uymayan ve kötüleşen hastalarda paroksizmal aritmiyi erken tespit etmek için elektrokardiyografiyle yakın izlem yapılmalıdır.

Ventriküler aritmiler, COVID-19’un neden olduğu miyokardiyal zedelenmeyle ilişkili görünmektedir. Troponin düzeyleri yükselmiş yetişkinlerde daha yüksek ventriküler aritmi insidansı bildirilmiştir. Samuel ve arkadaşlarının çalışmasında, beş ventriküler aritmi vakasının dördünde, sol ventrikülde hafif genişleme ve işlev bozukluğu gibi anormal ekokardiyografik bulgular izlenmiştir. Ayrıca, çocuklarda bazı fulminan miyokardit vakalarında ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm bildirilmiştir. Şiddetli COVID-19’un akut fazında hipoksemi ve elektrolit dengesizliği nadir değildir ve kardiyak aritmi-

leri tetikleyebilir. Hidroksiklorokin (HCQ) ve azitromisin gibi farmakolojik tedavilerin QT ile ilişkili yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler, özellikle TdP (*Torsades de pointes*) sıklığını arttırmadaki potansiyel rolü, yetişkinlerde giderek daha fazla bildirilmektedir. Ancak COVID-19’lu önceden sağlıklı olan çocuklarda bu ilaçların güvenli olduğu bildirilmiştir.

Sinüs taşikardisinin negatif inotropik ajanlarla tedavisinden kaçınılmalıdır. Bradikardilerde geçici veya kalıcı kalp pili, taşikardilerde amiodaron, beta-blokörler, lidokain, meksiletin gibi antiaritmik ilaçlar ve “*overdrive pacing*” gerekebilir. QT aralığını uzattığı bilinen hidroksiklorokin veya makrolid grubu ilaçlar kullanan hastalarda özellikle eş zamanlı antiaritmik ilaç kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır. Literatürde COVID-19’a bağlı akut miyokardit ve AV tam blok gelişen 12 yaşında bir çocuğa verilen IVIG tedavisinin, düşük doz adrenalin infüzyonu, geçici kalp pili ve ECMO tedavilerinin başarılı olduğu bildirilmiştir.

Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetmezliği

Özellikle akut respiratuar distress sendrom ve hipoksemili orta-şiddetli pnömoni tablosu olan, önceden sağlıklı çocuklarda artmış pulmoner vasküler direnç, pulmoner hipertansiyon (PH) ve buna bağlı sağ kalp yetmezliği, COVID-19’un olası bir kardiyak belirtisi olarak düşünülmelidir. Pulmoner hipertansiyon viral enfeksiyonların iyi bilinen bir komplikasyonu olmakla birlikte, pulmoner hipertansiyon COVID-19’lu çocuklarda hastalığın temel özelliklerinden biri olarak bildirilmemiştir. Literatürde bildirilen sadece bir vaka bulunmaktadır.

Yetişkinlerde ağır pulmoner hipertansiyon bildirilen vakalar, pulmoner tromboemboliye (PTE) ikincildir, ancak çocuklarda masif PTE vakası bildirilmemiştir. Bu nedenle, endotelite yol açan pulmoner endotel hücre hasarının, pıhtılaşma yollarının aktivasyonunun ve sitokin fırtınası ile düzensiz inflammatuar hücre infiltrasyonunun, bu hastalarda gözlenen şiddetli PH’nin birincil fizyopatolojik mekanizması olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Bu teoriyi destekleyen şekilde, bazı MIS-C vakalarında küçük segmental pulmoner emboli (PE) gözlenmiştir, ancak bu bulguların klinik önemi hala net değildir. Şiddetli hipoksemi ve asidoza bağlı gelişen pulmoner vazokonstriksiyon, PH gelişimi için yardımcı bir faktör olarak bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abdelnabi M, Eshak N, Saleh Y, Almaghraby A. Coronavirus Disease 2019 Myocarditis: Insights into Pathophysiology and Management. *Eur Cardiol* 2020;15:e51.
2. Bertioncelli D, Guidarini M, Della Greca A, et al. COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients. *Acta Biomed* 2020;91:177-183.
3. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Am J Roentgenol* 2021;16:507-517.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-544.
5. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol* 2020; 39: 263-268.
6. Cui Y, Tian M, Huang D, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis* 2020;221:1775-1781.
7. Del Barba P, Canarutto D, Sala E, et al. COVID-19 cardiac involvement in a 38-day old infant. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1879-1881.
8. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:790-794.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702.
10. Giacomet V, Manfredini VA, Meraviglia G, et al. Acute Inflammation and Elevated Cardiac Markers in a Two-Month-Old Infant with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Presenting with Cardiac Symptoms. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39: e149-e151.
11. Gneccchi M, Moretti F, Bassi EM, et al. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020;395:e116.
12. Hamming W, Timens M, L. Lely, G. Navis, H. van Goor, Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol* 2004;203:631-637.
13. Kesici S, Aykan HH, Orhan D, Bayrakci B. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *Eur Heart J* 2020; 41: 3021.
14. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID- 19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:1003-1008.

15. Lara D, Young T, Del Toro K, et al. Acute Fulminant Myocarditis in a Pediatric Patient With COVID-19 Infection. *Pediatrics* 2020;146:e20201509.
16. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088-1095.
17. Ohja V, Verma M, Pandey NN, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 199 Patients. *J Thorac Imaging* 2021;36:73-83.
18. Ribes A, Vardon-Boune F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul* 2020;77:100735.
19. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Maria Cascales-Poyatos HA, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases* 2020;8:5250-5283.
20. Rodriguez-Gonzalez M, Rodríguez-Campoy P, Sánchez-Códez M, Gutiérrez-Rosa I, Castellano-Martinez A, Rodríguez-Benítez A. New onset severe right ventricular failure associated with COVID-19 in a young infant without previous heart disease. *Cardiol Young* 2020;30:1346-1349.
21. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, et al. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm* 2020;17:1960-1966.
22. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Upto-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;179:1079-1087.
23. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;9:1463-1471.
24. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS (2020) Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020; **16**: 251-259.
25. Tuncer T, Karaci M, Boga A, Durmaz H, Guven S. QT interval evaluation associated with the use of hydroxychloroquine with combined use of azithromycin among hospitalised children positive for coronavirus disease 2019. *Cardiol Young* 2020;30:1482-1485.
26. 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. *JAMA* 2020;323:1239-1242.
27. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1169-1174.

28. Zhou H, Zhang G, Deng X, et al. Understanding the current status of patients with pulmonary hypertension during COVID-19 outbreak: a small-scale national survey from China. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020924566.
29. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273.
30. Zhu H, Rhee JW, Cheng P, et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:32.

KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA COVID-19

Dr. Sinem Nur SELÇUK*, Dr. Aydın ADIGÜZEL*
Dr. H. Hakan AYKAN**

Çocukluk çağındaki kalp hastalıkları genellikle doğuştan olmakla birlikte çocuklarda edinsel kalp hastalıkları da görülebilmektedir. Çocuklarda görülen kalp hastalıklarının büyük çoğunluğu intrauterin dönemdeki gelişim basamakları sırasında ortaya çıkan yapısal bozukluklara bağlı olan doğuştan kalp hastalıklarıdır. Doğuştan kalp hastalıkları (DKH), yapısal anomalilerin yaklaşık %30'unu oluşturan en yaygın doğumsal anomalilerdir. Doğuştan kalp hastalığı insidansı, popülasyonlar arasında farklılık göstermekle birlikte yıllık ortalama her 1000 canlı doğumda sekiz olarak bildirilmiştir. Doğuştan kalp hastalıkları siyanotik kalp hastalıkları ve asiyanotik kalp hastalıkları şeklinde iki ana başlıkta incelenebilir.

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), etiyolojik ajanı şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olan, başta solunum sistemi olmak üzere birçok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır. Dünya çapında hızla yayılarak bir pandemi haline gelmiştir. SARS-CoV-2, konakçı hücreleri ACE-2 reseptörleri yoluyla enfekte ederek COVID-19'a bağlı pnömoniye yol açarken, aynı zamanda akut miyokardiyal hasara ve kardiyovasküler sistemde kronik hasara neden olabilmektedir. Kardiyovasküler sistem tutulumu, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun en önemli ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerince (CDC) yayınlanan rapora göre, pediatrik COVID-19 vakalarında, kronik akciğer hastalığından sonra en yaygın komorbiditenin kardiyovasküler hastalık olduğu görülmektedir. Kalp hastalığı olan bireyler, SARS-CoV-2 ile enfekte olma riski yüksek olarak sınıflandırılır. Ayrıca enfekte olan hastalarda altta yatan kardiyovasküler hastalık bulunmasının, hastalık şiddetini ve ölüm oranlarını arttırdığı bilinmektedir.

Geçmişteki SARS-CoV ve H1N1 influenza ile olan salgınlarda da, bu virüslerle enfekte olan ve DKH olan hastalarda, DKH olmayanlara göre daha kötü sonuçlar ve daha yüksek ölüm oranları gösterilmiştir.

Bununla birlikte, daha şiddetli DKH olan hastalar, fonksiyonel yetersizlik nedeniyle COVID-19 komplikasyonları açısından daha da yüksek risk altındadır. Doğuştan kalp hastalığının şiddeti, cerrahi onarımın durumuna, hastalığın anatomik karmaşıklığına, siyanoz ve pulmoner hipertansiyon gibi diğer patolojik koşulların varlığına bağlıdır.

Heterotaksi sendromu, Down sendromu, DiGeorge sendromu ve aspleninin de dahil olduğu, kalp hastalığına ek olarak bağışıklık sisteminde etkilenme olan sendromik hastalar koronavirüsle enfekte olma açısından daha yüksek risk altındadır.

Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi, benzer klinikleri nedeniyle pnömونيي kardiyak komplikasyonlardan ayırt etmenin zor olabileceğini akılda tutmak önemlidir. Pulmoner kan akımı artmış asiyantotik DKH olan çocuklarda, bazal solunum hızları dinlenme anındaki solunum hızlarından daha yüksektir ve bazı solunum sıkıntısı belirtileri kalp yetmezliğine ikincil olabilir. Siyanotik DKH olan çocukların, kardiyak patolojileri nedeniyle satürasyonları düşüktür (<%92). Bu desatürasyonun sadece geçirilmekte olan bir COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülürse, kritik kardiyak hastalığın komplikasyonlarının tanı ve tedavisinde gecikme nedeniyle morbidite ve mortalite artabilir.

Doğuştan kalp hastalığı olan hastaları değerlendirirken COVID-19'un, endokardit veya kalp yetmezliği gibi kalp hastalıklarının alevlenme semptomlarını taklit edebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bertoncelli ve arkadaşları tarafından yazılan bir derleme yazısında, DKH olan çocuklar arasında COVID-19 geçirmeleri durumunda hastalık riskinde ciddi artış olması öngörülenler kategorilere ayrılarak özetlenmiştir. Bu kategoriler “tek ventrikül fizyolojisi” olan hastalar (hipoplastik sol kalp sendromu, triküspit atrezi, pulmoner atrezi, dengesiz atriyoventriküler kanal), cerrahi aorta-pulmoner bağlantısı olanlar (modifiye Blalock-Taussig şant, Waterson anastomozu, Potts anastomozu), pulmoner hipertansiyonu olan hastalar ve yakın gelecekte ameliyat planı olan hastalar (geniş VSD, Fallot tetralojisi) şeklindedir. Tablo I’de İngiliz Doğumsal Kalp Birliği tarafından bildirilen şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçirme riski yüksek olan DKH hastaları özetlenmiştir.

Tablo I. İngiliz Doğumsal Kalp Birliği tarafından bildirilen potansiyel olarak şiddetli COVID-19 geliştirme riski yüksek olan kompleks DKH grupları

- Tek ventrikül veya Fontan dolaşımına sahip hastalar
- 1 yaşından küçük, cerrahi düzeltme veya kateterizasyon gerektiren tedavi edilmemiş DKH olan hastalar
- Siyanotik lezyonları olan ve oksijen saturasyonu persistan olarak azalmış (<%85) hastalar
- Kardiyomyopati, kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyon için medikal tedavi almakta olan hastalar
- Kalp nakli öyküsü olan hastalar
- Renal, hepatik ve pulmoner hastalıklar gibi diğer komorbid hastalıkları olan hastalar
- Konkomitan immün yetmezliği olan hastalar (DiGeorge sendromu, Down sendromu gibi)

DKH: doğumsal kalp hastalığı

Çocuklar COVID-19 salgınına bağlı karantina süreci nedeniyle psikososyal açıdan önemli ölçüde etkilenmektedir. Okulların kapanması, açık hava aktivitelerinin olmaması, beslenme düzeninin ve uyku alışkanlıklarının değişmesiyle çocukların olağan yaşam tarzında bozulma, çocuklarda çeşitli nöropsikiyatrik belirtilerin görülmesine neden olabilir. Hastalar kontrol muayenelerine düzenli olarak gidememekte ve hastaların takip süreçlerinde aksamalar olmaktadır. Bu durum olası DKH komplikasyonlarının tanısında gecikmeye ve pediatrik kardiyoloji bölümü takibinden erişkin kardiyoloji bölümü takibine geçiş sırasında da takip sürecinin kaybına neden olabilmektedir.

SARS-CoV-2, konakçı hücreleri ACE-2 reseptörleri yoluyla enfekte ederek hastalığa sebep olduğu için ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü veya ARB (anjiyotensin reseptör bloker) ilaçların kullanımının COVID-19 riskinde artışa neden olup olmayacağı konusunda endişeler bulunmaktaydı. Doğuştan kalp hastalıkları olan çocuklarda, bu ilaçlar kalp yetmezliği, hipertansiyon, kapak yetersizliği varlığında kullanılmaktadır. Şu ana kadarki çalışmalarda ACE inhibitörü veya ARB ilaçları kullananlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya COVID-19'un daha şiddetli seyretmesi riskinde artış olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Amerikan Kalp Yetmezlik Topluluğu (HFSA), Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC), Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) doğrulanmış veya şüphelenilen COVID-19'u olan kalp hastalarında ACE inhibitörleri ve ARB ilaçlarının kesilmemesini önermektedir. Bu nedenle hastaların kullanmakta oldukları ilaçlara aynen devam etmeleri önerilmektedir.

Doğuştan kalp hastalıkları olan hastaların sosyal mesafe, maske kullanımı ve hijyen kurallarına sıkı bir şekilde uymaları teşvik edilmelidir. Hastalar için bireysel risk değerlendirmeleri takipli oldukları çocuk kardiyoloji bölümündeki doktorları tarafından yapılmalı ve hastaların takip planı aksamayacak şekilde gereksiz hastaneye başvuruların engellenmesi sağlanmalıdır.

Doğuştan kalp hastalıkları olan hastaların rutin izlemlerinde tanısal veya girişimsel kardiyak kateterizasyon işlemleri gerekebilmektedir. Pandemi sürecinde bu kateterizasyon işlemleri sadece acil olan hastalara yapılmalı, elektif olan işlemler (3-6 aydan fazla geciktirildiğinde bile hayati risk taşımayan işlemler) ertelenmelidir.

Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Cerrahisi Derneği tarafından yayınlanan önerilere göre kateterizasyon işlemlerinin aciliyet durumuna göre sınıflandırılması Tablo II'de verilmiştir. Yarı elektif girişimlerin planlanmasında zamanlama kararı hastanelerin kendi imkanları doğrultusunda verilmelidir.

Tablo II. COVID-19 pandemisi süresince kalp kateterizasyon ve girişimsel işlemlerin öncelik sıralaması (6 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

ACİL/ERKEN GİRİŞİMLER Hemen veya bir-iki hafta içinde	YARI ELEKTİF GİRİŞİMLER 1-3 ay içinde	ELEKTİF GİRİŞİMLER 3-6 aydan daha fazla bekleyebilir
- Perikardiyosentez - BAT'da balon atrial septostomi, - HSKS'da atrial septal dekompresyon - ECMO altında atrial septal dekompresyon - Hemoptizili hastada AP kollateral oklüzyonu - Duktal stent; PDA bağımlı siyanotik kalp hastalığı - RVOT balon veya stent; siyanotik/ semptomatik - Kritik AS/PS'de balon dilatasyonu - PA/IVS'da kapak perforasyonu - Semptomatik bebek/prematürede PDA kapatma - OKT erken dönem/akut rejeksiyonda biopsi	- Pulmoner ven stenozu; PH ve sağ KY - Geniş PDA; KY, gelişme geriliği veya PH'lı - Geniş VSD; KY, gelişme geriliği veya PH'lı - Ağır AS; semptomatik veya ciddi LVH - Ağır PS; siyanotik veya semptomatik - Ağır Aort Koarktasyonu: Önemli HT ve ciddi LVH - Semptomatik venöz veya arteriel oklüzyon - tPVR gerektiren konduit darlığı ve sistemik RV basıncı - Glenn öncesi tanısal kalp kateteri	- Sekundum ASD kapatılması; asemptomatik, PH yok - VSD kapatılması; asemptomatik, PH olmayan, >1 yaş - PDA kapatılması; küçük, KY ve PH yok, - Orta derece PS - Orta derecede AS - tPVR gerektirecek post-operatif PY - Fontan öncesi tanısal kalp kateteri - Kalp transplantı sonrası rutin izlem biyopsisi

BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu, HSKS: Hipoplastik sol kalp sendromu, ECMO: Extra-corporeal membrane oxygenation, AP: aorto-pulmoner, PDA: Patent duktus arteriosus, RVOT: Sağ ventrikül çıkım yolu, AS: Aort stenozu, PS: Pulmoner stenoz, PA/IVS: Intakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi, OKT: Ortotopik kalp transplantasyonu, PH: Pulmoner hipertansiyon, KY: Kalp yetmezliği, LVH: sol ventrikül hipertrofisi, HT: Hipertansiyon, tPVR: Transkateter pulmoner kapak replasmanı, RV: sağ ventrikül, PY: Pulmoner yetersizlik

Doğuştan kalp hastalıkları olan hastalarda COVID-19 ile ilgili veriler henüz yeterli düzeyde değildir. Ayrıca DKH olan hastalarda COVID-19 yönetimine ilişkin net kılavuzlar olmadığından farklı merkezlerde hastaların yönetiminde ve takibinde alınan kararların vaka bazında verildiği görülmektedir. Bu nedenle daha geniş bir hasta grubunda bulguları doğrulamak ve vaka çalışmaları

rında seçim yanlılığını önlemek için geniş çaplı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, COVID-19'un bu hastalar üzerindeki izole etkisini ölçerken, yaş, eşlik eden hastalıklar ve verilen tedavi gibi hastalık şiddeti ve ilerlemesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olan önemli ortak değişkenlerin de değerlendirilmesini amaçlamalıdır.

Doğumsal kalp hastalıkları ve çocuk kardiyoloji kliniklerinde takip edilen diğer hastalık gruplarından bazıları aşağıda başlıklar halinde tartışılmıştır.

Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon hastaları, solunum yolu enfeksiyonu ile giden bir hastalık olması nedeniyle COVID-19 açısından riskli grupta kabul edilmektedir ancak henüz bu kanıyı destekleyecek bilgiler elde edilmemiştir. Primer veya sekonder pulmoner hipertansiyon nedeniyle takipli bir hastada COVID-19 durumunda, kullanmakta olduğu spesifik tedavilerine devam edilmeli, hastanın bulgularına göre destek tedavileri eklenmelidir. Solunum sıkıntısı ciddi olduğunda, yoğun bakım ünitesi de bulunan bir hastaneye yatırılarak izlenmesi sağlanmalıdır. Solunum desteği ihtiyacı olduğunda, pron pozisyonunda yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen verilerek mümkün olduğunca invaziv solunum desteğinden kaçınılmalıdır. Mutlaka entübe edilmesi gerekiyorsa tecrübeli bir hekim tarafından yapılması önemlidir, bu esnada hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Sağ kalp yetersizliğinin hızlıca ilerleyebileceği ve sağ ventrikülün dekompanse olabileceği akılda tutulmalıdır. Hipoksi ve sedatif ilaçlar sistemik tansiyonun düşmesine ve hemodinamik kollapşa neden olabilir, bu nedenle entübasyon kararı verildiğinde sedasyondan önce inotropik ilaçlar başlanmalıdır.

İnvaziv ventilasyon desteğinde oksijenizasyon mümkün olan en düşük tidal volüm ile sağlanmalıdır. Tedavide sıvı dengesini ayarlamak en önemli basamaklardan biridir, hem hipovolemi hem de hipervolemi kardiyak fonksiyonların azalmasına ve sistemik perfüzyonun bozulmasına yol açabilir. Mekanik ventilatörde izlenen hastalar, invaziv hemodinamik monitorizasyon ve seri ekokardiyografik değerlendirmeler ile takip edilmelidir. Fosfodiesteraz-3 inhibitörleri (milrinon) ve kalsiyum duyarlılaştırıcı ilaçlar (levosimendan) da kardiyak debiyi sağlamakta etkili olabilir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (sildenafilafil, tadalafil) ve endotelin reseptör antagonistlerinin, COVID-19 geçir-

mekte olan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. Sistemik veya inhale prostanoidler de tedaviye eklenebilir. İn hale nitrik oksit de pulmoner basıncı azaltmakta etkili bir tedavidir ve sağ kalp yetersizliği ağır olan hastalarda ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) öncesi kurtarıcı bir tedavi olarak denenmesi önerilmektedir.

Kardiyomiyopatiler

Kalıtsal kardiyomiyopati ile takipli hastalar da COVID-19 açısından yüksek riskli gruptaki hastalardandır. Hastalığın komponentlerinden pnömoni ve yaygın inflamasyon tablosunun kalbin iş yükünü arttırmasının yanı sıra, virüsün direkt myokardial tutulumu neden olması da kalp yetersizliğine yol açabilir veya mevcut durumu ağırlaştırabilir. Özellikle obstruktif hipertrofik kardiyomyopati hastalarda, virüsün hücrelere bağlanma bölgesi olan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünün myokardial ekspresyonunun beş kat artmış olması, bu hastalarda riskin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Çoğu hastada spesifik bir tedavi gerekmemektedir ve hastaların kullanmakta olduğu tedavilerine devam edilmelidir. ACE inhibitörü kullanan hastalarda akut böbrek hasarı ve hipotansiyon yoksa, ilaç öksürük şikayetini arttırmıyorsa, tedaviye devam edilmelidir. Taşikardi de kalp yetersizliğini arttıracığı için ateş ve ağrı kontrolü, ajitasyonun önlenmesi bu hastaların izleminde önemlidir. Ateş ve diyare gibi semptomlara bağlı olarak ortaya çıkabilecek dehidratasyona karşı uygun sıvı tedavisi verilmeli ancak dilate kardiyomyopati gibi sistolik disfonksiyon olan durumlarda hipervolemi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda destek tedavilerine ihtiyaç daha fazla olabilir, klinik duruma göre diüretik infüzyonu, inotropik ajanlar, non-invaziv veya invaziv solunum desteği ve mekanik dolaşım desteği (ECMO) uygulanabilir. Hastalar seri EKG kontrolleri ile takip edilmelidir, kullanılan ilaçlara veya elektrolit dengesizliklerine bağlı QT uzaması ve ciddi aritmiler ortaya çıkabilir. Ayrıca myokardial tutulum açısından da seri EKG takibi ve kardiyak monitörizasyon önemlidir.

Kalp Transplantasyonu

Kalp transplantasyonu yapılmış çocuklar da COVID-19 açısından riskli grupta sayılmaktadır. Özellikle de rejeksiyon tablosunda veya transplantasyonun

erken dönemlerinde olan çocuklar yoğun immünsupresif tedavi almakta olduklarından daha riskli kabul edilmektedirler ve SARS-CoV-2 ile enfekte olmaları durumunda hastaneye yatırılarak izlenmelidirler. Bu dönemde eğer mümkünse kalsinörin inhibitörü dozlarının azaltılması faydalı olabilir. Tedavide kullanılacak ilaçları seçerken ilaç etkileşimine dikkat edilmesi, mümkünse ilaç düzeylerinin yakın takip edilmesi gerekir. Klinik tablosu ağır olan hastalarda mortalitenin sağ ventrikül yetersizliği, aritmiler ve tromboembolik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür.

Aritmi

Aritmi nedeniyle takip edilen hastalarda COVID-19 riskinde genel popülasyona göre bir artış görülmemiştir ancak bu hastalar COVID-19 nedeniyle tedavi edilmesi gerektiğinde bazı hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Uzun QT sendromu, kısa QT sendromu, Brugada sendromu ve katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi gibi kanalopatilerde hayatı tehdit edici aritmi atakları ateş, taşikardi, dispne, ağrı, fiziksel ve duygusal stres ile tetiklenebilir. Serum kalsiyum, magnezyum ve potasyum değerleri takip edilmeli, elektrolit dengesizliklerinin aritmileri tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Ateş kontrolü özellikle Brugada sendromu olan hastalarda önemlidir, riskli hastaların yatırılarak izlenmesi düşünülmelidir. Tedavide kullanılan ilaçlardan favipiravir, lopinavir ve ritonavir gibi antiviral ajanlar, hidrosiklorokin, makrolidler, kinolonlar ve tocilizumab gibi biyolojik ajanlar QT uzamasına neden olarak hastalarda Torsades des Pointes gibi ciddi aritmilere yol açabilir, bu nedenle kardiyak kanalopati tanısı olan hastalar ilaç tedavisi gerekiyorsa hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında yakın EKG takibi yapılmalıdır. Elektrokardiyografide ventriküler ekstrasistol olması, QTc'nin 500 msn üzerinde olması veya tedavi başladıktan sonra QTc'de 60 msn'den fazla uzama olması durumunda bu ilaçların kullanımı açısından pediatrik kardiyolog görüşü alınmalıdır. İnotrop ihtiyacı olan hastalarda uygun tedavi seçimi bir pediatrik kardiyolog önerisiyle yapılmalıdır, özellikle katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi tanılı hastalarda inotrop kullanımının ventriküler taşikardi ve fibrilasyona yol açabileceği bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bernier P-L, Stefanescu A, Samoukovic G , et al. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010; 13: 26-34.
2. Bertoncelli D, Guidarini M, Della Greca A, et al. COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients. *Acta Biomed.* 2020; 91: 177-183.
3. Bos JM, Hebl VB, Oberg AL, et al. Marked Up-Regulation of ACE2 in Hearts of Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Implications for SARS-CoV-2-Mediated COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95: 1354-1368.
4. CDCMMWR. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69.
5. Congenital heart disease and coronavirus: what you need to know. Accessed May 1, 2021. <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/heart-matters-magazine/news/coronavirus-and-your-health/congenital-heart-disease-and-coronavirus>
6. COVID-19 Pandemi Sürecinde Çocuk Kalp Sağlığı Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Enfekte Çocukların Kardiyak Yönden Değerlendirilmesi, Türk Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Cerrahisi Derneği, Nisan 2020.
7. DeFilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation.* 2020; 141: 2048-205.
8. Das BB. COVID-19 and Pulmonary Hypertension in Children: What Do We Know So Far? *Medicina (Kaunas).* 2020; 56: 716.
9. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med.* 2020; 87
10. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S , et al. Impact of COVID -19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatr.* 2020; 72: 226-235.
11. Gilca R, De Serres G, Boulianne N, et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011; 5: 247-255.
12. Goldspink PH, Warren CM, Kitajewski J, et al. A Perspective on Personalized Therapies in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021; 77: 317-322.
13. Haiduc AA, Ogunjimi M, Shammus R, et al. COVID-19 and congenital heart disease: an insight of pathophysiology and associated risks. *Cardiol Young.* 2021; 31: 233-240.
14. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. American College of Cardiology. Accessed May 2, 2021.
15. Kristoffersen AW, Knudsen PK, Moller T. SARS-CoV-2 infection in an infant with severe dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young.* 2021; 31: 485-487.
16. Limongelli G, Crotti L. COVID-19 pandemia and inherited cardiomyopathies and channelopathies: a short term and long term perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 157.

17. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, , et al. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30: 451-460.
18. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Accessed May 2, 2021. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
19. Rivinius R, Kaya Z, Schramm R, Boeken U, et al. COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: a multicenter survey. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109: 1531-1539
20. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, et al. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2020; 8: 5250-5283.
21. Tan W, Aboulhossn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020; 309: 70-77.
22. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2241-2247.
23. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2020; 17: 1456-1462.
24. Yu C, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006; 82: 140-144.
25. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17: 259-260.