

COVID-19: Çocuk Hastalarda Tedavi

COVID-19: Treatment In Pediatric Patients

Aslıhan Şahin[®], Ahu Kara Aksay[®]

Derleme
Review

Öz

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, oldukça bulaşıcı olması nedeniyle tüm ülkeler için önemli bir sağlık sorunu hâline gelmiştir. Hastalığı tedavi etmek için henüz kanıtlanmış ve onaylanmış bir tedavi yoktur. Hastalığın yönetimi esas olarak destekleyici tedaviye, semptomların tedavisine ve solunum yetmezliğinin önlenmesine dayanmaktadır. COVID-19 tedavisi için remdesivir, favipiravir, klorokin, hidroksiklorokin, ritonavir/lopinavir, inteferon-α ve diğer potansiyel ilaçların antiviral etkileri umut vermektedir. Teikoplaninin, monoklonal antikorların ve immünmodülatörlerin tedavideki rolleri araştırılmaktadır. Çocuk yaş grubunda COVID-19'un erişkin hastalara göre daha hafif ve ılımlı geçtiği gözönüne alınırsa tedavi seçenekleri daha kısıtlıdır. Fakat virüse karşı etkin aşı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için klinik çalışmalar son hızıyla devam etmektedir. Bu derlemede çocuk hastalardaki tedavi önerileri özetlenmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2, çocuk, tedavi, antiviral

ABSTRACT

SARS-CoV-2 disease has become an important health problem for all countries because it is highly contagious. There is no proven and approved treatment to treat the disease. Management of the disease is mainly based on supportive therapy, treatment of symptoms, and prevention of respiratory failure. The antiviral effects of remdesivir, favipiravir, chloroquine, hydroxychloroquine, ritonavir/lopinavir, interferon-α, and antiviral effects of other potential drugs are promising for COVID-19 treatment. The roles of teicoplanin, monoclonal antibody and immunomodulators in treatment are being investigated. Considering that COVID-19 leads a milder and a more moderate course in pediatric patients than adult patients, treatment options are more limited. However, clinical studies are continuing at full speed in order to develop effective vaccine and treatment methods against the virus. In this review, treatment recommendations for pediatric patients are summarized.

Keywords: COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, child, treatment, antiviral

Hâlen şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunu kesin tedavi etmek için onaylanmış bir ilaç yoktur ve bu konudaki aşı çalışmaları devam etmektedir^(1,2). Pedyatrik hastalarda denenmiş ve etkinliği kanıtlanmış ilaç tedavisi henüz olmadığı için olgu bazında karar vermek gerekmektedir. Ayrıca çocuk yaş grubunda Koronavirüs Hastalığı 2019'un (COVID-19) erişkin hastalara göre daha hafif ve ılımlı geçtiği gözönüne alınırsa tedavi seçenekleri daha kısıtlıdır^(3,4). Hastalığın yönetimi esas olarak destekleyici tedaviye, semptomların tedavisine ve solunum yetmezliğinin önlenmesine dayanmaktadır. Şimdiye kadar çocuk hastalarda değerlendirilmiş bazı ilaçlardan burada söz edeceğiz. Bu ilaçların etki mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Olası veya kesin COVID-19 tanısı almış tüm hastaların, diğer hastalara, aile üyelerine ve sağlık çalışanlarına COVID-19 bulaşını önlemek için izolasyonu sağlanmalı, hem semptomatik hem de asemptomatik olan enfekte bireyleri ve onlarla temas etmiş olabilecek herkesi izole etmek için karantina önlemleri

Olasi veya kesin COVID-19 tanısı almış tüm hastaların, diğer hastalara, aile üyelerine ve sağlık çalışanlarına COVID-19 bulaşını önlemek için izolasyonu sağlanmalı, hem semptomatik hem de asemptomatik olan enfekte bireyleri ve onlarla temas etmiş olabilecek herkesi izole etmek için karantina önlemleri

Alındığı tarih: 05.05.2020

Kabul tarihi: 18.05.2020

Online Yayın tarihi: 10.07.2020

Aslıhan Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği,
İzmir, Türkiye

✉ aslhansahn@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2082-3907

A. Kara Aksay

ORCID: 0000-0002-8671-3604
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği,
İzmir, Türkiye

Cite as: Şahin A, Kara-Aksay A. COVID-19: Çocuk hastalarda tedavi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):135-41.



© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital.

This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

leri alınmalıdır ⁽⁶⁾. Altta yatan bir hastalığı (kronik akciğer hastalığı veya orta ile şiddetli astım, ciddi kalp rahatsızlıkları, immünyetmezlik vb.) olmayan asemptomatik veya hafif enfeksiyon bulguları olan hastalar evde izolasyon önlemlerine uyulması şartıyla, hastanede yatırılmadan takip edilebilir ⁽⁷⁾. Evde bakım hastaları için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan kapsamlı bir kılavuz bulunmaktadır ⁽⁷⁾.

Tablo 1. Potansiyel tedavi ajanlarının SARS-CoV-2 enfeksiyonu için etki mekanizmaları ve hedefleri.

Etki Mekanizmaları ve Hedefleri	İlaçlar
• RNA'ya bağlı RNA polimeraz inhibisyonunun inhibisyonu • Endozomal pH azalmasının inhibisyonu • Viral ekzositozun inhibisyonu • Papain benzeri proteaz ve 3C benzeri proteazın inhibisyonu • Konakçı hücrelerde katepsin L ve katepsin B'nin inhibisyonu • Anti-interlökin-6 reseptörün (IL-6R) monoklonal antikor • Sitoplazmik RNA algılamasının ve tip I IFN yolağının amplifikasyonu • Viral nükleik asit ve proteinlerin inhibisyonu	• Remdesivir • Favipiravir • Klorokin • Hidroksiklorokin • Interferon-α 2a • Interferon-β 1b • Lopinavir-ritonavir • Teikoplanin ve diğer glikopeptitler • Tosilizumab • Nitazoksanid • İvermektin

IFN: İnterferon, RNA: Ribonükleik asit

1-Semptomatik ve Destek Tedavisi

Genel tedavi yaklaşımı olarak yatak istirahati, yeterli kalori ve su alımının sağlanması önerilir. 38,5°C'yi aşan ateş yüksekliği olduğuunda, fiziksel soğutma (ılık su banyosu vb.) veya antipiretik ilaç tedavisi uygulanabilir ⁽⁸⁾. Antipiretik olarak asetaminofen 10-15 mg/kg/doz veya ibuprofen 5-10 mg/kg/doz kullanılabilir ⁽⁹⁾. İbuprofen gibi steroid olmayan antienflamatuvar ilaçların kullanımının, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörlerinin indüksiyonuna neden olarak enfeksiyonun kötüleşmesine neden olabileceği ile ilgili farklı görüşler öne sürülmekle birlikte, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ibuprofen kullanılmasının sakıncalı olduğuuna yönelik yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir ^(10,11).

Hipoksemi (SaO₂ <94%), şiddetli akut solunum sıkın-

tısı (SARI), santral siyanoz, çok, koma veya konvülsiyon varlığında hava yolu yönetimi yapılmalı ve oksijen tedavisi başlanmalıdır. Oksijen tedavisi nazal kanül veya maske ile uygulanabilir. Nazal kanül küçük çocuklarda tercih edilir ⁽¹²⁾.

Yüksek akışlı oksijen ve noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanılabilir, ancak bu prosedürler aerosolleşmeye neden olabileceğinden gerekli izolasyon önlemleri alınarak yapılmalıdır ⁽¹¹⁾. İyileşme olası değilse, endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilasyon ve koruyucu akciğer ventilasyon stratejisi benimsenmelidir ⁽¹³⁾.

2-Antibiyotikler

Rutin olarak antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımından (özellikle geniş spektrumlu) kaçınılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyonun klinik veya laboratuvar kanıtı varsa, uygun antibiyotikler (ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotikler) kullanılmalıdır ⁽¹³⁾. Öte yandan rutin olarak antibiyotik profilaksisinin bakteriyel süperenfeksiyonu önleyebileceğine dair kanıt yoktur ⁽¹⁴⁾. Koenfeksiyon prevalansı COVID-19 erişkin hastaları arasında değişmekte olup, %0-50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir ^(15,16). Koenfeksiyon olarak en sık influenza A başta olmak üzere virüsler (rinovirus, mevsimsel koronaviruslar) görülmüştür ⁽¹⁵⁾. Virüsün enfektivitesini azalttığı düşünölen bazı antibiyotikler aşağıda verilmiştir.

a) Teikoplanin ve diğer glikopeptidler: Teikoplaninin Ebola zarf psödotiqli virüslerin sitoplazmaya girmesini güçlü bir şekilde önlediği ayrıca virüs benzeri parçacıklar üzerinde kopyalanmayı önleyici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾. Ek olarak çalışmalar teikoplaninin in vitro olarak virüsün konakçı hücrelerin sitoplazmasına salınmasına izin veren viral glikoproteininin parçalanmasından sorumlu olan konakçı hücrenin katepsin L ve katepsin B'nin aktivitelerini spesifik olarak inhibe ettiğini ortaya koymuştur ⁽¹⁸⁾. Benzer şekilde Junsong Zhang ve ark. ⁽¹⁹⁾ tarafından

yapılan çalışmada, teikoplaninin SARS-CoV-2'nin in vitro olarak sitoplazmaya girişini güçlü bir şekilde önlediği gösterilmiştir.

b) Azitromisin: Azitromisinin in vitro olarak Ebola virüslerine karşı aktif olduğu gösterilmiştir ⁽²⁰⁾. Ayrıca, azitromisinin okul öncesi çocuklar arasında viral enfeksiyon geçiren hastalara uygulandığında şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarını önleme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir ⁽²¹⁾. Gautret ve ark. ⁽²²⁾ tarafından yapılan randomize olmayan 20 tedavi olgusu ve 16 kontrol içeren bir çalışmada, hidroksiklorokin ile azitromisinin kombine uygulamasının tek başına hidroksiklorokin tedavisine kıyasla, tedaviye başladıktan 3. ile 6. günlerde daha yüksek oranlarda negatif nazal sürüntü ile sonuçlandığı vurgulanmıştır. Ancak Molina ve ark. ⁽²³⁾ tarafından yapılan çalışmada, ise ciddi COVID-19 geçiren olgularda hidroksiklorokin ile azitromisinin kombine uygulanmasının klinik yararı gösterilememiştir. Hem azitromisin hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatan ilaçlar olup, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilirler. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır ⁽²⁴⁾. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, gereğinde elektrokardiyografi (EKG) çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir ⁽²⁴⁾. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) COVID-19 Hastalarının Tedavisi ve Yönetimi Hakkında Kılavuz'unda, hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonunun yalnızca klinik çalışma kapsamında kullanılmasını önermektedir ⁽²⁵⁾.

3-Antiviral Tedavi

Çocuk hastalar için onaylanmış COVID-19'a spesifik antiviral tedavi yoktur. Farklı ülkelerde farklı ajanlar denenmiştir fakat rutin kullanımda genel önerilerde bulunmak için yeterli veri yoktur. Bu ajanlardan en çok kullanılmış olanlar aşağıda tartışılacaktır.

a) Klorokin ve hidroksiklorokin: Klorokin ve türevi hidroksiklorokin, anti-sıtma ajanları olarak etkinliklerinin yanı sıra in vitro ve in vivo çalışmalarda, Zika virüsü, Chikungunya virüsü, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) dâhil olmak üzere bazı ribonükleik asit (RNA) virüslerine karşı etkileri olduğu gösterilmiştir ⁽²⁶⁾. Klorokin, endozomal pH'ı arttırarak virüs ile konakçı hücre füzyonunu önlediği gösterilmiştir ^(26,27). Ayrıca hidroksiklorokin SARS-CoV-2 ile enfekte kritik evredeki hastalarda meydana gelen sitokin fırtınasını kontrol etmek için önerilmektedir ⁽²⁸⁾. Farmakokinetik modeller, hidroksiklorokin in vitro olarak SARS-CoV-2'nin inhibe edilmesinde klorokine göre daha üstün olduğunu göstermektedir ⁽²⁸⁾. Chen ve ark.'nın ⁽²⁹⁾ hafif SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan randomize 62 hastayı değerlendirdiği çalışmada 5 günlük hidroksiklorokin tedavisi alan grupta, bilgisayarlı tomografi taramasında lezyonların daha az şiddetli olduğu görülmüştür. Ancak Mahevas ve ark. ⁽³⁰⁾ tarafından bildirilen sonuçlarda SARS-CoV-2 ile enfekte hipoksik pnömoni nedeniyle yatırılan hastalarda hidroksiklorokinin yararı görülemedi. Pediatrik hastalarda hidroksiklorokin için özel bir doz önerisi yoktur ve bu yaş grubunda kardiyak yan etkileri (kardiyomiyopati, EKG'de QT aralığında uzama, torsades de pointes, ventriküler aritmi) endişe kaynağı olmaktadır. İran'dan bazı uzmanlar, pediatrik hastalarda, 3-5 mg/kg/gün (maks doz 400 mg) hidroksiklorokin intravenöz olarak, 5 gün boyunca günde iki kez verilmesini ve QT aralığı uzaması veya torsades de pointes dâhil olmak üzere kardiyak aritmiler için dikkatli bir izlem yapılmasını önermişlerdir ⁽³¹⁾. Ayrıca 6 yaş altı çocuklarda hidroksiklorokin FDA tarafından kullanım onayı yoktur. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne göre 6 yaş altı çocuklarda hidroksiklorokin kullanılması durumunda "Bilgilendirilmiş Onam Formu" alınması gerekliliği vurgulanmaktadır ⁽²⁴⁾. Yine aynı rehberde oral yoldan uygulanması olası olan hastalarda hidroksiklorokin 200 mg film tablet olarak alınmasını, tabletin ezilmemesini, çiğnenmemesini, oral yoldan tablet olarak uygulanması olası olmayan

hastalarda ise hastane eczacıları tarafından uygun ilaç hazırlama alanlarında kişisel koruyucu ekipman eşliğinde tabletler sıvı formda uygulanmak üzere hazırlanmasını önerilmektedir ⁽²⁴⁾. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Çin’de başvuları yapılmış hidroksiklorokin ve klorokin ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir ⁽³²⁾. Pedyatrik hasta grubunda ise, IDSA ve 30’dan fazla Çinli uzmandan oluşan bir uzmanlar komitesinin önerisinde klinik çalışmalar dışında kullanımı önerilmemektedir ^(9,25).

b) İnterferon-α: İnterferon-α’nın enfeksiyonun erken evresinde viral yükü azaltarak semptomları hafifletmeye ve hastalığın seyrini kısaltmaya yardımcı olabileceği düşünölmektedir ⁽⁹⁾. Bronşiolit, viral pnömoni, akut üst solunum yolu enfeksiyonu, el ayak ağız hastalığı, SARS ve çocuklarda diğer viral enfeksiyonların tedavisinde kullanma deneyimlerine dayanarak Çinli uzmanlar komitesi raporunda nebulize ve sprey olarak kullanımı önerilmektedir ⁽⁹⁾. Chen ve ark.’nın ⁽¹³⁾ çalışmasında, ocuk hastalarda interferon-α 2b nebulizasyonunun (hafif olgular için 100.000-200.000 IU/kg ve şiddetli olgular için 200.000-400.000 IU/kg) 5-7 gün boyunca günde iki kez uygulanabileceği belirtilmiştir.

c) Lopinavir-ritonavir: İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde 14 günden büyük çocuklarda kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Chu ve ark.’nın ⁽³³⁾ çalışmasında, lopinavir-ritonavir kombinasyonunun SARS-CoV’a karşı in vitro olarak antiviral aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Chan ve ark. ⁽³⁴⁾ tarafından MERS-CoV ile enfekte olmuş hayvan modellerinde lopinavir-ritonavir ile yapılan tedavi çalışmasında klinik, radyolojik ve patolojik iyileşme olduğunu göstermiştir. Diğer yandan Cao ve ark. ⁽³⁵⁾ hastaneye yatırılan SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış 199 erişkin hastayı içeren randomize, kontrollü çalışmasında lopinavir-ritonavir tedavisinin klinik iyileşme zamanında ve mortalitede standart bakıma kıyasla anlamlı fark olmadığını bildirmiştir. Kore’de lopinavir-ritonavirin ile hidroksiklorokinin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran çalışma devam etmektedir ⁽³²⁾.

Pedyatrik hasta grubunda ise, IDSA ve Çinli uzmanlar komitesi raporunda klinik çalışmalar dışında kullanımı önerilmemektedir ^(9,25).

d) Remdesivir: Remdesivir Hepatit B virüsüne (HBV) ve HIV’e karşı antiviral aktiviteye sahip bir nükleotid analogudur. Remdesivirin SARS-CoV ve MERS-CoV dahil olmak üzere birçok insan ve zoonotik koronavirüsüne karşı in vitro etkili olduğu gösterilmiştir ⁽³⁶⁾. ABD’de ilk COVID-19 hastasında uygulanan remdesivir ile tedavi sonucunda klinik bulgularda regresyon olduğu görölmüştür ⁽³⁷⁾. Nisan 2020’de COVID-19 tedavisi için remdesivir deneyimini bildiren ilk uluslararası gözlemsel klinik çalışmanın sonuçları bildirilmiştir. Bu çalışmada, remdesivir kullanılan ciddi COVID-19 kliniği olan 53 erişkin hastanın 36’sında (%68) oksijen desteği gereksinimi açısından iyileşme gözlenmiştir ⁽³⁸⁾. Çin’de iki tane faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli remdesivir çalışmaları devam etmektedir ⁽³²⁾. Pedyatrik hastalarda etkinlik ve optimal doz henüz bilinmemektedir.

e) Favipiravir: Favipiravir, RNA’ya bağlı RNA polimerazı seçici olarak inhibe eden ve Japonya’da oseltamivire dirençli influenza tedavisi için onaylanmış pürin nükleik asit analogudur. Mart 2020’de başlayan ve hâlen devam eden çalışmalara göre favipiravirin semptomları azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir ⁽³⁹⁾. Favipiravir ve arbidolun güvenilirliğini ve etkinliğini karşılaştırmak için yapılan çok merkezli, prospektif, randomize çalışmada 7. günün sonunda klinik iyileşme oranı favipiravir grubu arbidol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak, favipiravirin ateş ve öksürük süresini önemli ölçüde kısalttığı görölmüştür ⁽⁴⁰⁾. Hâlen favipiravirin güvenilirliğini ve etkinliğini karşılaştırmak amacıyla karşılaştırmalı prospektif randomize klinik çalışmalar devam etmektedir. Pedyatrik hastalar için spesifik bir doz önerisi yoktur. Ancak Ebola virüsü veya influenza virüsünün tedavisinde kullanılan dozlar uygun olabilir.

f) Tosilizumab: Tosilizumab, romatoid artrit gibi çeşitli romatolojik durumlarda kullanılan interlökin-

6'yı (IL-6) inhibe eden anti-interlökin-6 reseptör (IL-6R) monoklonal antikorudur. Yoğun bakım ünitesine kabul gerektiren ciddi COVID-19 hastalarında interlökinlerin (IL-6, IL-2, IL-7 ve IL-10 ve tümör nekroz faktörü) plazma konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak sitokin fırtınası olduğu gösterilmiştir ⁽⁴¹⁾. Nisan 2020'de Journal of Medical Virology dergisinde yayınlanan tek merkezli, retrospektif, gözlemsel çalışmada, kritik hastalarda tek doz tosilizumab ile glukokortikoidlerin kombinasyon hâlinde verildiğinde hastalık aktivitesini iyileştirmede, bununla birlikte yinelenen dozların daha etkili olabileceği bildirilmiştir ⁽⁴²⁾. Nisan 2020'de FDA ciddi SARS-CoV-2 pnömonisi olan hastalarda tosilizumabın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmayı onaylamıştır ⁽³²⁾.

g) Oseltamivir: Oseltamivir, influenza profilaksisi ve tedavisi için kullanılan bir nöraminidaz inhibitörüdür. SARS-CoV-2 virüsü nöraminidaz içermediğinden oseltamivirin tek başına tedavi ve profilakside etkisi belirsizdir, ayrıca hiçbir çalışma veya olgu raporunda oseltamivir monoterapi olarak incelenmemiştir ⁽²⁶⁾. Antiviral tedavi kombinasyonlarında kullanılmış ve kombinasyon rejimlerinin bir parçası olarak araştırılmaya devam edilmektedir ⁽⁴³⁾. Oseltamivir, influenza ile uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenza'nın dışlanmadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmemektedir ⁽²⁴⁾. Wuhan'da ve Tayland'da oseltamivir ile kombinasyon rejimlerini içeren klinik çalışmalar devam etmektedir ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

h) Glukokortikoidler: DSÖ ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), başka endikasyonlar (Örn. kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmesi) olmadığı sürece, COVID-19 hastalarında sistemik glukokortikoidlerin kullanılmaması gerektiğini iddia etmektedir. IDSA kılavuz panelinde de kortikosteroidlerin kullanımı önerilmemektedir (şartlı öneri, kanıtların kesinliği çok düşük). Aynı kılavuz, klinik

çalışma kapsamında yalnızca SARS-CoV-2'ye bağlı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalar için kortikosteroidlerin kullanılmasını önermektedir ⁽²⁵⁾.

i) Nitazoksanid: Antiprotozoal ajan olarak geliştirilen nitazoksanid ABD'de Cryptosporidium parvum'un neden olduğu bağırsak enfeksiyonlarının tedavisi için ve Latin Amerika, Hindistan, Bangladeş ve Mısır'da geniş spektrumlu bir antiparaziter ajan olarak lisanslanmıştır. Nitazoksanidin in vitro hayvan modellerinde viral N proteininin ekspresyonunu inhibe ettiği ve periferik mononükleer hücrelerde pro-enflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IL-10) üretimini azalttığı görülmüştür ^(43,47,48). Nitazoksanidin in vitro viral aktivitesinin COVID-19 tedavisindeki yeri belirlemek için klinik çalışmalara gereksinim vardır.

j) İvermektin: İvermektin, FDA onaylı geniş spektrumlu bir antiparaziter ilaçtır. Son yıllardaki çalışmalarda, ivermektinin in vitro olarak HIV başta olmak üzere çeşitli virüslere karşı antiviral aktiviteye sahip olduğunu görülmüştür ⁽⁴⁹⁾. Caly ve ark. ⁽⁵⁰⁾ ivermektinin in vitro olarak SARS-CoV-2 üzerinde inhibitör

Tablo 2. Çocukluk çağında tedavide kullanılabilecek ilaçların dozları ve uygulama şekilleri.

İlaç Adı	Günlük Çocuk Dozu ve Uygulama Yolu	Tedavi Süresi (gün)
İlk Tercih		
Hidroksiklorokin 200 mg Tablet	İlk gün 6,5 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; ilk gün maksimum doz: 400 mg/doz devamında 2.-5. günlerde 3.25 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat: maksimum doz 200 mg/doz	5 gün
±		
Azitromisin 200 mg/5 mL süsp, 500 mg tb	1-5 ay çocuklar 10 mg/kg/doz (maks doz 500 mg/doz) > 6 ay çocuklar ve adölesanlar 10 mg/kg ilk gün tek doz (maks doz 500 mg/doz), Devamında 5 mg/kg günde tek doz 2.-5. gün boyunca (maks doz 250 mg/doz)	5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi		
Lopinavir 250 mg/ Ritonavir 50 mg tablet	14 gün - 6 ay arası çocuklarda: Lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID 6 ay - 18 yaş arası: 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID	10-14 gün

etkisini gostermişlerdir. İvermektinin COVID-19 tedavisindeki yerinin klinik olarak görölmesi için çalışmalara gereksinim vardır.

Ölkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde önerilen çocuklarda kullanılabilecek ilaçların dozları ve süreleri Tablo 2’de belirtilmiştir ⁽²⁴⁾.

Ağır COVID-19 olan çocuklarda organ fonksiyon desteği, intravenöz immünoglobulin veya immün konvalesan plazma gibi tedavi seçenekleri “Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde COVID-19 Yönetimi” bölümünde söz edilmiştir.

SONUÇ

SARS-CoV-2 pandemisi tüm dünyada olduğu gibi ölkemizde de etkisini azaltmakla birlikte devam etmektedir. Pandemiden görece az etkilenen yaş grubu olan çocuk hastalar için henüz kanıtlanmış ve onaylanmış bir tedavi yoktur, fakat virüse karşı etkin aşı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için klinik çalışmalar son hızıyla devam etmektedir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, et al. A review of Sars-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7). [CrossRef]
2. Pang J, Wang MX, Ang IYH, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9(3):623. [CrossRef]
3. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-5. [CrossRef]
4. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in children. *TURKISH J Med Sci.* 2020. [CrossRef]
5. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;(7). [CrossRef]
6. Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

- (SARS-CoV-2). 2020;2:2-4. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>. Accessed May 1, 2020.
7. WHO. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts: interim guidance, 17 March 2020. World Heal Organ. 2020;(March). [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts). Accessed May 1, 2020.
8. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts’ consensus statement. *World J Pediatr.* February 2020:1-9. [CrossRef]
9. Shen K-L, Yang Y-H, Jiang R-M, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts’ consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* April 2020:1-8. [CrossRef]
10. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ.* 2020;368:m1086. [CrossRef]
11. FDA: No Scientific Evidence That NSAID Use Worsens COVID-19 Symptoms | Drug Topics. <https://www.drugtopics.com/latest/fda-no-scientific-evidence-nsaid-use-worsens-covid-19-symptoms>. Accessed May 2, 2020.
12. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. [CrossRef]
13. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020. [CrossRef]
14. Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, Lee W-S, Hsueh P-R, Hsu C-W. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med.* 2020;9(1):275. [CrossRef]
15. Lai CC, Wang CY HP. Co-infection among patients with COVID-19. (Baskıda)
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* March 2020:1-3. [CrossRef]
17. Wang Y, Cui R, Li G, et al. Teicoplanin inhibits Ebola pseudovirus infection in cell culture. *Antiviral Res.* 2016;125:1-7. [CrossRef]
18. Zhou N, Pan T, Zhang J, et al. Glycopeptide antibiotics potentially inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of ebola virus, middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem.* 2016;291(17):9218-9232. [CrossRef]
19. Zhang J, Ma X, Yu F, et al. Teicoplanin potentially blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv.* February 2020. [CrossRef]
20. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis.* 2016;1(7):317-326. [CrossRef]
21. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Early Administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(19):2034-2044. [CrossRef]
22. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* March 2020:105949. [CrossRef]
23. Molina JM, Delaugerre C, Goff J Le, et al. No Evidence of

- Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect.* March 2020. [CrossRef]
24. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Accessed May 6, 2020.
 25. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *ID Soc.* 2020;1:61. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed May 2, 2020. [CrossRef]
 26. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2(1):69. [CrossRef]
 27. 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. [CrossRef]
 28. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). [CrossRef]
 29. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(February):1-10. [CrossRef]
 30. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*. 2020. [CrossRef]
 31. Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, et al. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2020; In Press (In Press):102400. [CrossRef]
 32. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Le Infez Med.* 28(2):198-211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32335561>. Accessed May 2, 2020.
 33. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256. [CrossRef]
 34. Chan JFW, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERSCoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-1913. [CrossRef]
 35. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* March 2020. [CrossRef]
 36. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396). [CrossRef]
 37. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-936. [CrossRef]
 38. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* April 2020. [CrossRef]
 39. Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official. http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138888226.htm. Accessed May 3, 2020.
 40. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. April 2020. [CrossRef]
 41. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215. [CrossRef]
 42. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* April 2020. [CrossRef]
 43. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health.* 2016;9(3):227-230. [CrossRef]
 44. Kongsangdao S SN. Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID19 : A Randomized Control Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>. Published 2020. Accessed May 4, 2020.
 45. Ning Q HMA. A Randomized,Open,Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia. [CrossRef]
 46. Ning Q HMA. A Prospective/Retrospective,Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017>. Accessed May 3, 2020.
 47. 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. [CrossRef]
 48. Srivatsan Padmanabhan. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. 2020;(March). [CrossRef]
 49. Raza S, Shahin F, Zhai W, et al. Ivermectin inhibits bovine herpesvirus 1 DNA polymerase nuclear import and interferes with viral replication. *Microorganisms.* 2020;8(3). [CrossRef]
 50. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178. [CrossRef]