



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAKIRKÖY DR SADİ KONUK

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUKLARDA COVID-19'A BAĞLI AĞIR PNÖMONİ
VAKALARINDA FAVİPİRAVİRİN ETKİNLİĞİ VE
GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren KAYA

İSTANBUL/2023



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY DR SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Sami HATİPOĞLU**

**ÇOCUKLARDA COVID-19'A BAĞLI AĞIR PNÖMONİ
VAKALARINDA FAVİPİRAVİRİN ETKİNLİĞİ VE
GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren KAYA

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Nevin HATİPOĞLU

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. COVID-19.....	2
2.1.1. COVID-19'un Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.1.2. COVID-19'un Virolojisi.....	2
2.1.3. COVID-19'un Bireyler Arası Transmisyonu.....	4
2.1.4. COVID-19'un Epidemiyolojisi.....	6
2.1.5. COVID-19'un Patofizyolojisi.....	8
2.1.6. Çocuklarda COVID-19'un Klinik Prezantasyonu ve Komplikasyonları.....	10
2.1.7. Çocuklarda COVID-19'un Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.8. Çocuklarda COVID-19'un Görüntüleme Bulguları.....	14
2.1.9. Çocuklarda COVID-19'un Tanısı.....	15
2.1.10. Çocuklarda COVID-19'un Tedavisi.....	16
2.2. FAVİPİRAVİR.....	20
2.2.1. Favipiravir Hakkında Genel Bilgiler.....	20
2.2.2. Favipiravirin Kimyasal Özellikleri.....	20
2.2.3. Favipiravirin Farmakolojik Özellikleri.....	21
2.2.4. Favipiravir İçin Önerilen Dozajlama.....	22
2.2.5. Favipiravirin Yan Etkileri, Toksisitesi ve Laktasyonda Kullanımı.....	22
2.2.6. Favipiravirin Diğer İlaçlarla Etkileşimi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Olgu Seçimi.....	25

3.2. Çalışma Planı ve Parametreler.....	25
3.3. Etik Kurul Onayı.....	26
3.4. Biyokimyasal Analiz.....	26
3.5. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER.....	55
Etik Kurul Onayı Fotokopisi.....	55
Özgeçmiş.....	57

KISALTMALAR

ACE2:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
AHR:	Adjusted Hazard Ratio, Düzeltilmiş Tehdit Oranı
ALL:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AUC:	Area Under the Curve
ALT:	Alanin Aminotransferaz
ALP:	Alkalen Fosfataz
AO:	Aldehit Oksidaz
APTT:	Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı Testi
ARDS:	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CK-MB:	Kreatin Kinaz-Myokardiyal Band
COVID-19:	Koronavirüs Hastalığı-19
CP:	Serebral Palsi
CRP:	C-Reaktif Protein
ÇYBÜ:	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DM:	Diyabetes Mellitus
ECMO:	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fav:	Favipiravir
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
IV:	İntravenöz
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LYM:	Lenfosit
MIS-C:	Multisistemik İnflamatuvar Sendrom
NEU:	Nötrofil
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEG:	Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PLT:	Trombosit, Platelet
POST-FAV:	Favipiravir Sonrası

PRE-FAV: Favipiravir Öncesi

PRC: Prokalsitonin

PT: Protrombin Zamanı

RdPp: RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi

RNA: Ribonükleik Asit

RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs

SARS: Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom-Coronavirüs-2

SD: Standart Deviasyon, Standart Sapma

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α

VP: Ventriküloperitoneal Şant

WBC: Lökosit

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SARS-COV2 Pnömonisi Klinik Sınıflama

Tablo 2. Hastaların Yaş, Cinsiyet, Ek Hastalık ve Yatış süreleri

Tablo 3. Ek Hastalık Dağılımı

Tablo 4. Hastaların Geliş Şikayetleri

Tablo 1. ÇYBÜ Hastalarının Favipiravir Tedavisi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri

Tablo 2. Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Favipiravir Tedavisi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri

Tablo 3. Çalışma Kapsamındaki Tüm Hastaların Favipiravir Tedavisi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri

Tablo 4. Hastaların Görüntüleme Sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2'nin Yaşam Siklusu (12.a)

Şekil 2. SARS-CoV-2'nin Transmisyonu (12.a.)

Şekil 3. SARS-CoV-2'deki alveoler hasar mekanizması (12.a.)

Şekil 4. SARS-CoV-2'deki pulmoner vasküler hasar mekanizması (12.a)

Şekil 5. Favipiravirin kimyasal yapısı (160.a.)

Şekil 6. Çalışma Kapsamı



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların Uyrukları

Grafik 2. Hastaların Geliş Şikayetlerinin Yüzdelik Dağılımı

Grafik 1. Hastaların Yatış Süreleri

Grafik 2. Hastaların Yatış Tanılarının Sayısal Dağılımı

Grafik 3. Entübe Edilen Hasta Yüzdesi

Grafik 4. Hastaların Entübasyon Süreleri

Grafik 5. Favipiravir Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametre Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Grafik 6. Favipiravir Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametre Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Grafik 7. Favipiravir Öncesi ve Sonrası Koagülasyon Parametre Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Grafik 8. 2020 ve 2021 Yılları İçinde Aylara Göre Favipiravir Kullanımının Dağılımı

ÇOCUKLARDA COVID-19'A BAĞLI AĞIR PNÖMONİ VAKALARINDA FAVİPİRAVİRİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Pediatrik hastalarda favipiravir tedavisinin neden olduğu etkiler hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Çalışmamız, COVID-19'a bağlı ağır pnömoni tanısı olan pediatrik hastalarda favipiravir uygulamasının hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerinde meydana getirdiği değişimi inceleyerek bu favipiravirin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: 10.03.2020-31.12.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde ve COVID-19 Çocuk Servisi'nde yatan COVID-19'a bağlı ağır pnömoni tanılı, 0-18 yaş aralığında favipiravir kullanan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 38 hastanın %68,4'ü (n=26) erkek ve %31,6'sı (n=12) kız hastadır. Ortalama yatış süresi 10.8 ± 9.7 (min:2, maks:62) gündür. Ateş hastaların %68,4'ünde (n=26) görülen en sık semptomdur. Solunum yetmezliği en sık (%39,4, n=15) yatış nedenidir. MIS-C tanısı olan hasta yüzdesi %13,1'tir (n=5). %18 (n=7) hasta entübe edilmiştir. Akciğer radyografilerinde %50 (n=19) bilateral tutulum, kontrastlı toraks tomografisinde %21 (n=8) buzlu cam opasiteleri saptanmıştır. Hastaların favipiravir uygulaması sonrasında lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, CRP (C-Reaktif Protein), üre, kreatinin, ALT (Alanin Aminotransferaz), GGT (Gama Glutamil Transferaz), ALP (Alkalen Fosfataz), albümin, APTT (Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı Testi) ve fibrinojen değerlerindeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda favipiravir uygulamasının CRP değerini anlamlı düzeyde düşürdüğü, favipiravirin nefrotoksisiteye sebep olmadığı ve kemik iliğini baskılamadığı gözlenmiştir. Karaciğer fonksiyonunu gösteren parametrelerden yalnızca ALT, favipiravir uygulaması sonrasında artış göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Çocuk, Favipiravir, Yan etki.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FAVIPIRAVIR IN SEVERE PNEUMONIA CASES ASSOCIATED WITH COVID-19 IN CHILDREN

Aim: There is limited data regarding the effects of favipiravir treatment in pediatric patients. Our study aimed to assess the effectiveness and safety of favipiravir in pediatric patients diagnosed with severe pneumonia due to COVID-19 by examining the changes in hematological, biochemical, and coagulation parameters caused by the administration of favipiravir.

Materials and methods: Between March 10, 2020, and December 31, 2021, a retrospective analysis was conducted on the data of patients aged 0-18 years diagnosed with severe pneumonia associated with COVID-19 who were treated with favipiravir. The patients were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit and the COVID-19 Pediatric Inpatient Clinic of the Department of Pediatrics at Istanbul Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Health Sciences University.

Results: Of the 38 patients who met the study criteria, 68.4% (n=26) were male, and 31.6% (n=12) were female. The average length of hospitalization was 10.8 ± 9.7 days (min: 2, max: 62). Fever was the most common symptom, observed in 68.4% of the patients (n=26). Respiratory failure was the most frequent reason for hospitalization, accounting for 39.4% (n=15) of cases. The percentage of patients diagnosed with MIS-C was 13.1% (n=5). Seven patients (18%) required intubation. Radiographic findings showed bilateral involvement in 50% of cases (n=19), and chest computed tomography revealed ground-glass opacities in 21% of cases (n=8). Statistical analysis indicated significant changes ($p < 0.05$) in leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet, CRP (C-Reactive Protein), urea, creatinine, ALT (Alanine Aminotransferase), GGT (Gamma-Glutamyl Transferase), ALP (Alkaline Phosphatase), albumin, APTT (Activated Partial Thromboplastin Time), and fibrinogen values following the administration of favipiravir.

Conclusion: In our study, it was observed that the administration of favipiravir significantly reduced CRP values, and favipiravir did not lead to nephrotoxicity or bone marrow suppression. Among the parameters indicating liver function, only ALT showed an increase following the administration of favipiravir.

Key words: COVID-19, Children, Favipiravir, Side effect.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019'un sonlarında, Çin'in Wuhan şehrinde yeni bir tip koronavirüs ortaya çıkmış ve dünya çapında hızla yayılmıştır. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, bu yeni tip koronavirüsün neden olduğu Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom'a COVID-19 (Koronavirüs Hastalığı 19) adını vermiştir. Salgından bu yana, 750 milyondan fazla insan enfekte olmuş ve 6 milyondan fazla kişi hayatını kaybetmiştir.

Favipiravir adlı modifiye pirazin analogu, COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere dünya çapında onay almış ve umut vaat etmiştir. Ancak erişkinlerde yapılan daha sağlam bilimsel çalışmalar, favipiravir kullanımının, hastanede yatan COVID-19 hastalarının hastane yatış süresini veya COVID-19'a bağlı ölüm oranını azaltma konusunda standart tedaviye göre bir üstünlük sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle, COVID-19 tedavisindeki rolü hala değerlendirilmektedir.

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı'nın Ocak 2022 tarihli COVID-19 rehberine göre, 15 yaş üzeri çocuklarda favipiravir kullanımı, hekimin uygun görmesi halinde düşünülebilir. Ancak, pediatrik hastalarda favipiravir tedavisinin neden olduğu etkiler hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamız, pediatrik hastalardaki favipiravir tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerindeki değişiklikleri inceleyerek, bu tedavinin çocuk hastalar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. COVID-19'un Tanımı ve Tarihçesi

Koronavirüsler, insanlar ve hayvanlarda solunum ve sindirim sistemi enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalardır (1). Çin'in Guangdong eyaletinde 2002 ve 2003 yılında Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom (SARS) salgını ortaya çıkana kadar (2) insanlar için yüksek derecede patojenik olarak kabul edilmiyor, çoğunlukla bağışıklığı sağlam insanlarda hafif enfeksiyonlara yol açtığı düşünülüyordu (3).

Bilindiği üzere 2019'un sonlarında, Çin'in Wuhan şehrinde yeni bir tip koronavirüs ortaya çıktı ve dünya çapında hızla yayıldı. Etken önce 2019-nCoV olarak adlandırıldı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, bu yeni tip koronavirüsün neden olduğu Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom'a COVID-19 adını verdi.

Ortaya çıkan bu yeni tip koronavirüsün neden olduğu COVID-19'un en sık rastlanan ciddi klinik belirtisi, genellikle ateş, öksürük, nefes darlığı, hipoksemi ve göğüs radyografisinde bilateral opasitelerin eşlik ettiği viral pnömoni oldu (1, 2). Berlin Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) tanımına uygun ciddi hipoksemik solunum yetmezliği, COVID-19 pnömonili hastaların önemli bir kısmında geliştiği görüldü (3). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda ölüm riski yüksek olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlandı (4).

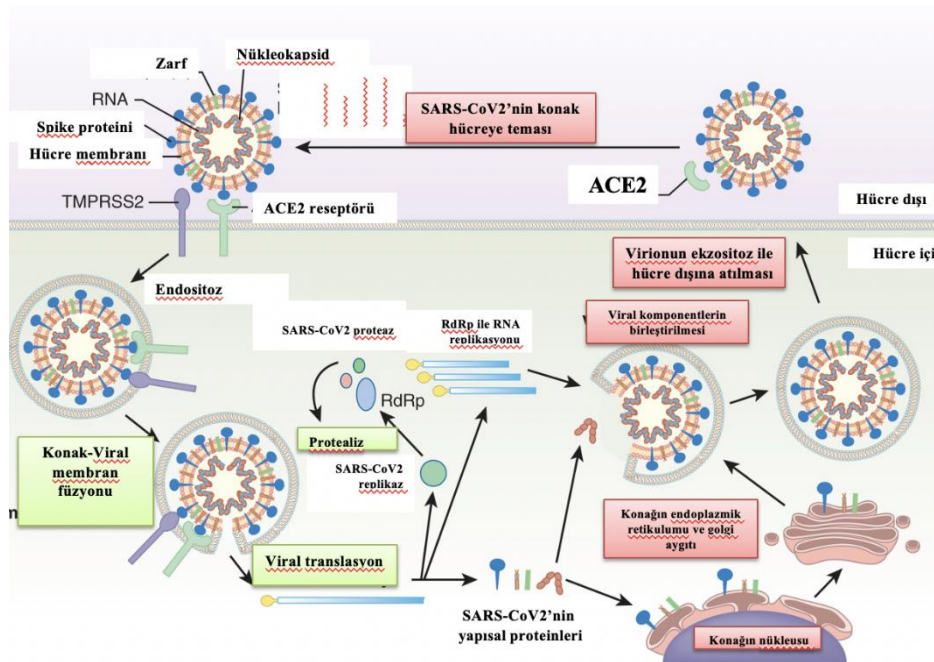
Salgından bu yana, 750 milyondan fazla insan enfekte olmuş ve 6 milyondan fazla kişi hayatını kaybetmiştir. 30 Ağustos 2023 itibarıyla, Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen 6.956.173 ölüm dahil olmak üzere 770.085.713 doğrulanmış COVID-19 vakası olmuştur (5).

2.1.2. COVID-19'un Virolojisi

SARS-CoV-2, zarflı, tek sarmallı RNA (Ribonükleik Asit) virüslerinin Coronaviridae ailesinin bir üyesidir. Koronavirüsler, elektron mikroskopunda görülen yoğun bir şekilde paketlenmiş membran proteinlerinin taça (korona) benzetilmesi nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır (6). SARS-CoV-2, SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü ile akraba olup, ancak bunlardan farklı yeni bir virüstür (7).

SARS-CoV-2, yarasalar ve pangolin koronavirüsleri ile yakından ilişkilidir ve virüsün doğal rezervuarının yarasalar olduğu teorize edilmektedir. Ancak nesli tehlikede olan ve yaygın olarak kaçakçılığı yapılan pangolinlerin virüsün ara konakçısı olarak görev yapmış olabileceği düşünülmektedir (7, 8). Çin'in Wuhan kentindeki bir pazarın başlangıçta salgının kaynağı olduğu düşünülse de, bu kesin olarak kanıtlanmamıştır (8).

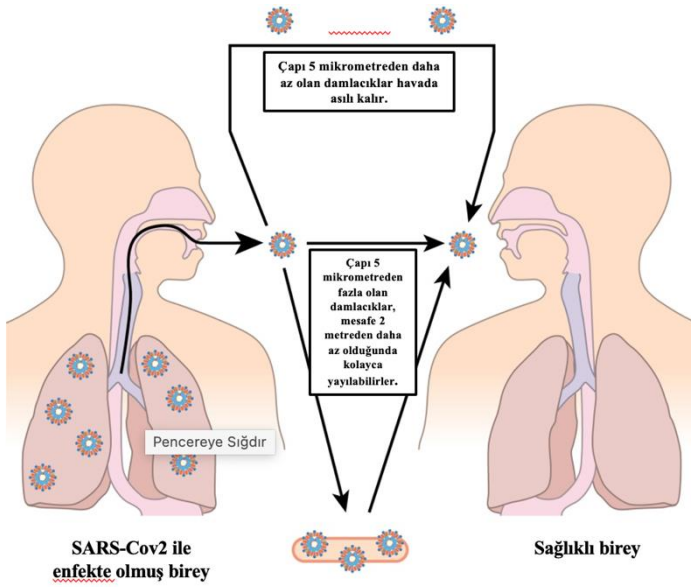
SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsünün, SARS-CoV ve diğer koronavirüslerin yaşam döngüsüne benzer olduğu düşünülmektedir (Şekil-1). Virion yüzeyinde bulunan spike protein, konak hücrelerde bir reseptör olarak görev yapan angiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2) proteinine bağlanır (9). Daha sonra virüs spike proteininin transmembran serin proteaz 2 tarafından kesilmesi yoluyla endositozla hücre içine alınır (10). Virüsün genetik materyali daha sonra konağın hücre içi elemanları tarafından bir poliproteine çevrilir ve bu poliprotein hem konak hücrenin proteazları hem de viral proteazlar tarafından parçalanır; daha sonra viral bir RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi (RdRp) virüsün genetik materyalini çoğaltır ve yeni üretilen viral poliproteinler bir araya getirilir ve ardından eksositoz yoluyla hücre dışına salınır (6). ACE2 reseptörünün akciğerlerde (alveoler epitel hücreleri), üst solunum yolunda, miyokarda, gastrointestinal sistemde, böbreklerde ve çoğu dokuda vasküler endotel hücrelerinde dahil olmak üzere geniş doku dağılımına sahip olması dikkat çekicidir (11, 12). Bu durumun COVID-19'un geniş klinik belirtilerini açıkladığı düşünülmektedir.



Şekil 1 SARS-CoV-2'nin Yaşam Siklusunu (12.a).

2.1.3. COVID-19'un Bireyler Arası Transmisyonu

Yeni tanımlanan SARS-CoV-2'nin, kesin kanıt henüz bulunmamış olsa da yarasalardan pangolinlere ve ardından insanlara geçmiş olabileceği düşünülmektedir (13).



Şekil 2: SARS-CoV-2'nin Transmisyonu (12.a.).

membranlarıyla doğrudan temas edebilir. Literatürde de enfekte bireylerin üst solunum yollarında yüksek düzeyde viral dökülme olduğuna dair laboratuvar verileri sunan çalışmalar mevcuttur (Şekil-2). Bu nedenle, toplumda maske takmanın SARS-CoV-2 bulaşını önlemek için temel bir unsur olduğu bilimsel olarak da kanıtlanmıştır (14). Örneğin, Çin'de yapılan bir çalışmada maske takan aileler ile maske takmayan aileler arasında aile içi COVID-19 bulaşının %79' oranında azaldığı gözlemlenmiştir. (15).

Aerosoller bulaşta önemli bir rol oynar, ancak etkinliği kesin değildir. Aerosolize virüsün (havada asılı kalabilen çapı 5 μ m'den küçük parçacıklar) 2 m'den daha büyük mesafelerde bir bulaşma şekli olarak önemi tartışmalıdır, ancak literatürde bunu destekleyen vakalar da mevcuttur. (16). Aerosol ile bulaşı destekleyen kanıtlar şunlardır:

- Doku kültüründe yetiştirilen SARS-CoV-2, aerosol içinde en fazla 3 saat boyunca canlı kalabilmiştir;
- SARS-CoV-2 RNA'sı, COVID-19 hastalarını tedavi eden hastane havalandırma sistemlerinde tespit edilmiştir;

Solunum damlacıkları aracılığıyla kişiden kişiye bulaşma, baskın bulaş şekli olarak kabul edilmektedir. Özellikle, bu tür bulaşmanın yakın mesafede (2 metre altında) 5 mikrometreden daha büyük solunum damlacıkları aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Örneğin, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişiler öksürdüğünde, hapsirdiğinde veya konuştuğunda, solunum salgıları enfekte olmamış bir bireyin mukoz

- Konuşma sırasında oluşan solunum damlacıklarının havada uzun süre kalabilen aerosollere dönüştüğü gösterilmiştir (17–20). Aerosol ile bulaşın katkısını netleştirmek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Bir koro çalışması sonrası katılımcıların %88'inin enfekte olduğunun tespit edilmesi hava yoluyla bulaş potansiyelinin ne kadar yüksek olduğunu göstermektedir (21–23). Fomit bulaşımı, kişilerin enfekte bir yüzeye dokunup ardından yüzlerine veya mukoz membranlarına dokundukları durumlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bir bulaş kaynağı olarak belgelenmiştir. SARS-CoV-2 karton, çelik ve plastik yüzeylerde günler boyunca varlığını sürdürebilmiş; hastaların odalarında ve hastane personelinin ayakkabılarında tespit edilebilmiştir (18, 24, 25). Neyse ki, SARS-CoV-2 ve benzer koronavirüsleri etkisiz hale getiren birçok dezenfektan türü bulunmaktadır.(26).

Kan yoluyla veya mukoz dışı membran yoluyla bulaş, virüsün yayılma olasılığının daha düşük olduğu bir yoldur. SARS-CoV-2 dışkı, kan, meni ve hatta göz sıvısı gibi solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir. Ancak, diğer solunum yolu virüsleri, SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü tecrübelerinden hareketle; kan yoluyla veya mukoz membran dışı yollarla bulaşma olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir (27–29).

SARS-CoV-2 virüsü taşıyan bir kişinin bulaştırıcılığının tam süresi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak mevcut kanıtlar enfekte olan kişilerin semptomların başlamasından önce 2 ila 3 gün boyunca bulaştırıcı olabileceğini; semptom göstermeyen enfekte bireylerin ve semptomların başlamasından önceki dönemdeki enfekte bireylerin hastalık bulaşmasında büyük bir rol oynadığını göstermektedir (30). Viral RNA'nın parçalanarak tüm vücutta yayılması hastalığın şiddetine bağlı olabilir; bu durumun bulaşıcı virüsün varlığı ile ilgili olup olmadığı belirsizdir. (31, 32). Hafif COVID-19 vakalarının incelendiği küçük bir çalışmada, SARS-CoV-2 RNA'sı semptomatik dönemin ötesinde tespit edilmeye devam etmesine rağmen, kültüre edilebilir virüs sadece hastalığın ilk 8 günü boyunca solunum yolu örneklerinden izole edilebilmiştir (33).

Presemptomatik bulaşma ile ilgili olarak, laboratuvar onaylı COVID-19 vakaları olan hastalar ve yakın temaslıları üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, birincil vakanın virüsü semptom başlangıcından hemen önce veya sonraki ilk 6 gün içinde ikincil vakalara bulaştırdığını ortaya koymuştur (34). Nitelikli bir bakımevinde yapılan seri nokta prevalans

anketinde, SARS-CoV-2 test sonuçları pozitif çıkan 48 sakinin %56'sının test sırasında semptomsuz olduğu ve bu sakinlerin çoğunun, testten sonraki 6 gün içinde semptomlar geliştirdiği görülmüştür (35). Bulaşma aynı zamanda hasta bireyle maruziyet türüne ve süresine de bağlıdır; uzun süreli yakın temasın olduğu kapalı, kalabalık veya kötü havalandırılmış ortamlar en yüksek riski taşır. (36).

2.1.4. COVID-19'un Epidemiyolojisi

2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrindeki COVID-19 vakalarının ilk raporlarından bu yana, SARS-CoV-2 virüsü dünya çapında yayılmıştır. (37, 38). Bu yayılımın her ülke ve topluluk için insidansı; nüfus yoğunluğuna, test yapma derecesine ve sosyal mesafe gibi müdahale stratejilerinin zamanlamasına bağlıdır. Yaşlı hastalar ve eşlik eden hastalıkları olan hastalar; şiddetli hastalık ve ölüm riski açısından daha yüksek risk altındadır (39–41). Özellikle, Çin (46), İtalya (47) ve Amerika Birleşik Devletleri (48) gibi ülkelerden gelen veriler, yaş arttıkça COVID-19'a bağlı hastaneye yatış ve ölüm oranlarının arttığını göstermektedir.

Altta yatan hastalığı olan çocukların ek hastalığı olmayan çocuklara göre ağır COVID-19 (örneğin hastaneye yatış, yoğun bakım veya mekanik ventilasyon ihtiyacı, ölüm) riski daha yüksektir; ancak çocuklarda ağır COVID-19 ile yüksek oranda ilişkilendirilen özel ve tek bir hastalık henüz kayıtlara geçmemiştir (42, 43).

Aşağıdaki koşullar, çocuklarda ağır COVID-19 pnömonisi riskinin yüksek olduğu durumlardır (44–46):

- Çoklu ek hastalığın olması (47)
- Genetik hastalıklar
- Nörolojik hastalıklar (47, 48)
- Metabolik hastalıklar
- Konjenital kardiyak hastalıklar/Kardiyovasküler hastalıklar (47)
- Obezite (Vücut kitle indeksi >95. persentil olması) (47, 48)
- Diabetes mellitus (47)
- Kronik akciğer hastalığı; astım için kanıtlar tutarsızdır (47, 48)
- Orak hücreli anemi (49)
- İmmünoşüpresyon
- Aşılanmamış veya COVID-19 aşısı güncel olmayan hastalar (42)

Birden fazla ek hastalığın olması ağır COVID-19 pnömonisi riskini arttırmaktadır (47, 50). Riski özellikle arttıran ek hastalıklar arasında kronik akciğer hastalığı, obezite, nörolojik ve gelişimsel patolojiler ile kardiyovasküler hastalıklar bulunmaktadır (54, 57).

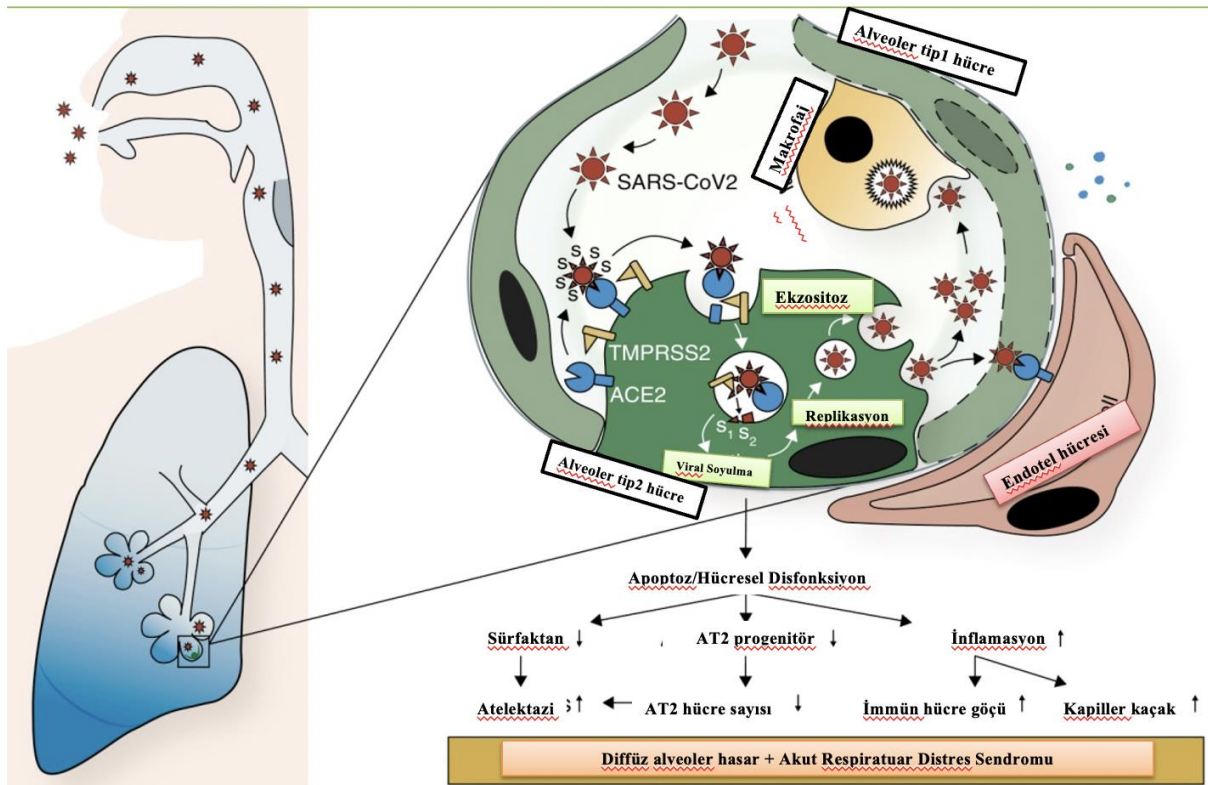
İmmünpromize olmak bazı vaka serilerinde ağır COVID-19 pnömonisi açısından yüksek riskli olarak rapor edilmiş olmasına rağmen, aralarındaki ilişki net olarak kanıtlanmamıştır. Böbrek hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatizmal hastalık nedeniyle immünsüpresif ilaçlar kullanan çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, COVID-19'un hafif seyrettiği görülmüştür (51–53). Ancak romatolojik hastalığı olan sekiz çocuğu içeren başka bir çalışmada, aktif hastalık ve glukokortikoid kullanımının ağır COVID-19 pnömonisi ile ilişkili olduğu görülmüştür (54).

Çocukluk çağı kanserleri de ağır COVID-19 pnömonisi ile ilişkilendirilmektedir. 1500 kanserli çocuk hastayı kapsayan küresel bir çalışmada hastaların %20'sinde ağır COVID-19 pnömonisi görülmüş ve ölüm oranı genel pediatrik popülasyona kıyasla %4 daha yüksek olduğu bulunmuştur (55). Kanserli çocuklar arasında ağır COVID-19 pnömonisi yoğun kemoterapi, nötropeni, lenfopeni, komorbidite ve koenfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (55, 56). Hematolojik maligniteye sahip çocukların, hematolojik olmayan maligniteye sahip çocuklardan daha ağır bir COVID-19 pnömonisi riski taşımadığı görülmüştür (57). Çocuklarda şiddetli hastalıkla ilişkili olabilecek, ancak kanıtların yetersiz olduğu diğer durumlar arasında <1 yaş (47, 58), Down sendromu (59, 60), ve prematüre (gebelik yaşı <37 hafta) (61) bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinin çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini artırıp artırmadığı ise belirsizdir ((62).

COVID-19 hastalığının şiddeti, SARS-CoV-2'nin suşu ile de ilişkili olabilir (63). Çocuk ve ergenlerde yapılan gözlemsel çalışmalarda yoğun bakım ünitesine yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları Omicron varyantında Delta varyantına göre daha düşüktür (71).

2.1.5. COVID-19'un Patofizyolojisi

SARS-CoV-2'nin vücuda giriş kapıları, üst ve alt solunum yolu içinde ACE2 eksprese eden epitelyal hücrelerdir. (Şekil 3), (64). Üst solunum yolundaki viral yük SARS-CoV-2 enfeksiyonunda SARS-CoV-1 enfeksiyonundan daha erken pik yapar (65). Virüs daha sonrasında SARS-CoV-2 replikasyonunu destekleyemeyen makrofajlar tarafından alınır. (66). Makrofajların muhtemelen viral klirens katkıda bulunduğu, ancak virüs içeren makrofajların aynı zamanda inflamatuvar yanıtı artırarak ve viral enfeksiyonu akciğer içinde ve dışında yaymaya yönelik olarak hareket edebileceği düşünülmektedir. (67). SARS-CoV-1 pnömonisinin oluşturulduğu bir hayvan modelinde, inflamatuvar monosit-makrofajların azaltılmasının sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır (68).

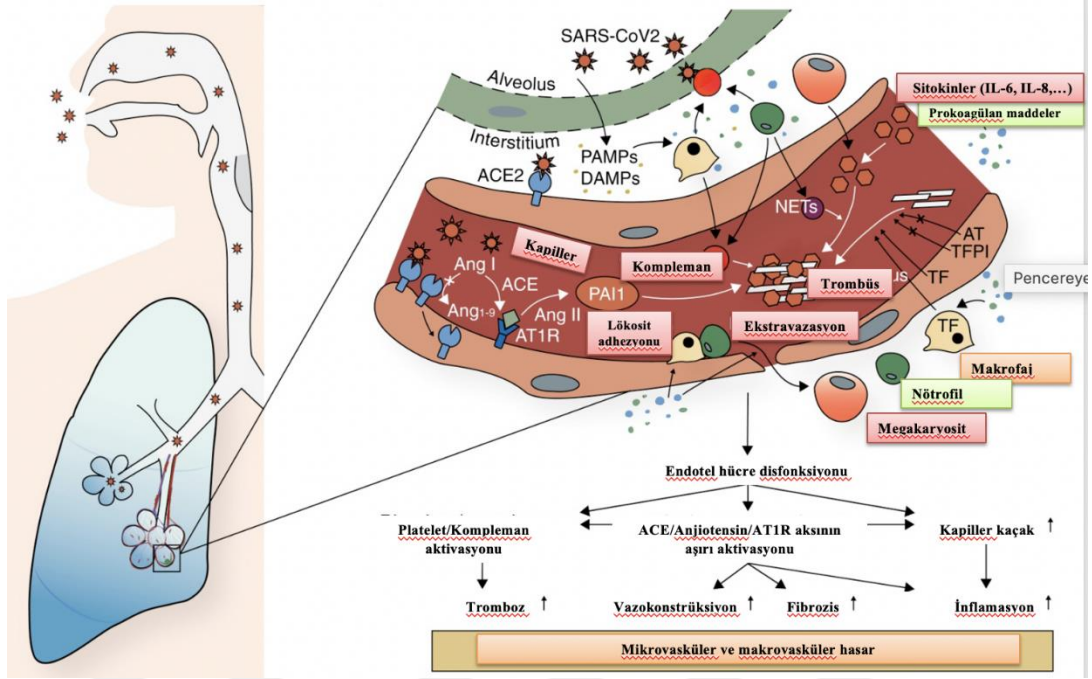


Şekil 3 SARS-CoV-2'deki alveoler hasar mekanizması (12.a.).

Bir viral enfeksiyonun ilk aşamalarında viral antijen tanıma reseptörlerinin etkileşimi, iki temel antiviral yanıtı tetikler: IFN (İnterferon) I ve III'ün salınımı sonucu IFN-stimüle genlerinin ekspresyonu; sitokinlerin ve lökosit-çeken kemokinlerin salınımıyla natural killer hücrelerinin, inflamatuvar monosit-makrofajların ve nörofillerin aktivasyonu. SARS-CoV-2 pnömonisinde, bu iki anti-viral yanıtı belirgin bir dengesizlik olabilir. Örneğin enfeksiyonun başlangıç safhalarında IFN-I veya III yanıtı körelmiş, diğer proinflamatuvar moleküllerin

salınımı artmış olabilir (69). Erken IFN-1 sinyalinin koruyucu, geç dönem IFN-1 yanıtının ise ölümcül olduğu SARS-CoV-1 pnömonisinin oluşturulduğu bir hayvan modelinde gösterilmiştir (70). IFN ile uyarılmış genlerin, SARS'lı hastalara kıyasla COVID-19 hastalarının bronkoalveoler lavaj hücrelerinde upregüle edildiğine dair gözlemler de mevcuttur (71). Tip I IFN yanıtı, başlangıçta daha yüksek viral yükü olan ve yaşlı hastalarda daha fazla baskılanmış olabilir (72). Bölgeye çekilen inflamatuvar monosit-makrofajlar ve aktive edilmiş yerleşik makrofajlar, özellikle TNF- α (Tümör nekroz faktörü- α) ve IL-6'nın (IL: İnterlökin) salınımı yoluyla hiperinflamatuvar yanıtın itici güçleri haline gelebilir. Oluşan yanıt, makrofajlar, sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin doku hasarına yol açtığı şiddetli ve sistemik inflamasyonun son ortak yoluna benzerlik gösterir. Bu tip yanıt, sekonder hemofagositik lenfositosis gibi durumlarda ve T hücre infüzyonları ile görülen sitokin salınım sendromu gibi bozukluklarda da görülür. (73, 74).

Endotelin kendisi de COVID-19 pnömonisinin patolojisinde önemli bir rol oynar (Şekil 4). Viral pnömonide endotel, inflamatuvar yanıtın regülasyonunda görev yapar; örneğin lökosit çıkışı, damar sızıntısı ve doğal bağışıklık yanıtı gibi (75). COVID-19 pnömonisinde ise, ek faktörler endoteli hedef alır. ACE2, viral enfeksiyonun bir sonucu olarak down-regüle edilir ve ortaya çıkan ACE-ACE2 dengesizliği, anjiyotensin II'nin artışına yol açabilir (76, 77). Anjiyotensin II endotel hasarına, vazokonstriksiyona ve tromboza neden olur. Ace2 geni susturulmuş farelerde oluşturulan akciğer hasarı modellerinde fareler daha ağır hastalık geliştirmiştir, bu da ACE2'nin epitelyum dışındaki akciğer üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğunu ve ACE-ACE2 dengesizliğinin COVID-19 ile ilişkili olduğunu göstermektedir (83). Ek olarak, endotel hücreleri de doğrudan SARS-CoV-2 ile enfekte olabilir, böylece endotel hücre hasarı ve hücre kaybına uğrayabilir. Endotel hücrelerinin kaybı ve sonucunda bazal membranın açığa çıkması, pıhtı oluşumuna neden olur. COVID-19'da makroskopik tromboz ve tromboembolinin yanı sıra belirgin mikrovasküler tromboz, muhtemelen endotel disfonksiyonu ve kaybindan kaynaklanan ciddi bir "immünotromboz" durumundan kaynaklanmaktadır (78). Diğer protrombotik nedenler arasında yüksek düzeyde von Willebrand faktörü, faktör VIII fibrinojen olması; muhtemel kompleman aktivasyonu (79) hücre dışı nötrofil tuzakların oluşumu yer almaktadır (80). Pulmoner vasküler hasar mekanizması Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4 SARS-CoV-2'deki pulmoner vasküler hasar mekanizması (12.a).

2.1.6. Çocuklarda COVID-19'un Klinik Prezantasyonu, Prognozu ve Komplikasyonları

Tüm yaş gruplarındaki çocuklar SARS-CoV-2 ile enfekte olabilir. Erkek ve kız çocuklarının eşit oranda etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (81). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir vaka surveyans çalışmasına göre, çocuklar ve ergenler arasında sıkça raporlanan semptomlar şunlardır (81, 82):

- Ateş
- Öksürük
- Nefes darlığı
- Miyalji
- Burun akıntısı
- Boğaz ağrısı
- Baş ağrısı
- Mide bulantısı/kusma
- Karın ağrısı
- İshal
- Tat veya koku kaybı (sözlü olarak kendini ifade edemeyen çocuklarda bu durum yemeği reddetme ve gıdalardan kaçınma olarak kendini gösterir.) (83).

Spesifik semptomların sıklığı yaşa göre değişir (81). Pandeminin ilk aylarında, çocuk ve ergenlerin %60'ında ateş, öksürük veya nefes darlığı bildirilmiştir. Miyalji, boğaz ağrısı ve baş ağrısı ≥ 10 yaşındaki çocuklarda küçük çocuklardan daha sık gözlenmiştir (yaklaşık %30-40'a karşı %10-15). Koku veya tat kaybı da daha büyük çocuklar arasında daha sık bildirilmiştir (yaklaşık %10'a karşı %1) (81). İmmünkompetan ve immün sistemi baskılanmış çocuklarda klinik prezentasyon benzerdir (84).

Solunum yolu enfeksiyonu semptomları yaygın olmasına rağmen, spesifik semptomların sıklığı SARS-CoV-2 varyantına göre değişebilir. Pandeminin başlarında, ateş veya titreme ve öksürük, çocuklarda ve ergenlerde en sık bildirilen semptomlardı (81, 82). Delta ve Omicron varyantlarının hakim olduğu dönemde burun tıkanıklığı, baş ağrısı, hapşıırma, boğaz ağrısı ve krup benzeri semptomlar daha yaygın görüldü; Delta varyantına kıyasla, Omicron varyantında boğaz ağrısı ve koku duyusunda değişiklik daha yaygın saptanmıştır (85, 86).

Gastrointestinal semptomlar, solunum semptomları olmadan da ortaya çıkabilir (87, 88). Çocuklarda rapor edilen en yaygın gastrointestinal semptomlar ishal, kusma ve karın ağrısıdır. (87). Akut kolestaz, pankreatit ve hepatit de rapor edilenler arasındadır (89–91).

Akut COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda yaşamı tehdit edici olabilen nörolojik belirtiler tanımlanmıştır (92, 93). Diğer çalışmalarda bildirilen nörolojik belirtiler arasında inme, santral sinir sistemi enfeksiyonu/demyelinasyon, Guillain-Barré sendromu/variantları, akut fulminan serebral ödem, baş ağrısı, güçsüzlük, anosmi, tat kaybı ve delirium yer alır (92–94). COVID-19'lu ateşli çocuklarda nöbetler, Omicron varyantında önceki varyantlara kıyasla daha yaygın görünmektedir (95).

Cilt bulguları nadiren rapor edilmiştir, bunlar arasında; makülopapüller, ürtiker ve veziküler döküntüler; geçici livedo retikularis; ve akral soyulma (103, 104) yer almaktadır (96, 97). Kardiyovasküler patolojiler (kalp yetmezliği, aritmiler, myokardit, perikardit, kardiyojenik şok, pulmoner emboli, ST elevasyonu, myokard enfarktüsü) vaka serilerinde rapor edilmiştir (98–100). Ağır COVID-19 pnömonisi geçiren çocuklarda ve Multisistemik İnflamatuvar Sendromu (MIS-C) olanlarda böbrek işlev bozukluğu meydana gelebilir (101, 102).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen 12 ayın altındaki bebeklerde görülen ek klinik bulgular şunlardır:

- Beslenme güçlüğü (103, 104),
- Kaynağı belirlenemeyen ateş (105),
- İntussepsiyon (106),
- Bronşiolit (107, 108),
- Apne (109).

Bebeklerde solunum semptomları minimal görülür; ancak görüldüğünde ise diğer koronavirüsler ve influenzanın neden olduğu semptomlara benzerlik gösterirler, öksürük daha az belirgin olabilir (110).

Doğum hastanesinden taburcu olduktan sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren, 28 günden küçük 176 yenidoğanın yer aldığı bir çalışmada semptomlar şöyle sıralanmıştır (103):

- Ateş %64,
- Beslenme intoleransı %26,
- Öksürük %22,
- Takipne %19,
- İshal %8,
- Rinore %8,
- Somnolans/irritabilite %7,
- Döküntü %2.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan preterm bebeklerde hiperglisemi ve kemik iliği disfonksiyonu (lökopeni veya lökositoz) bildirilmiştir (111).

Hafif/orta semptomatik akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çoğu çocuk, hastalık başlangıcından itibaren bir ila iki hafta içinde iyileşmesine rağmen (112, 113), bazı durumlarda semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ani bir klinik kötüleşme meydana gelebilir, acil müdahale veya yakın izlem gerekebilir (114).

Çocuklarda Covid-19 pnömonisinin komplikasyonlarının başında MIS-C ve Post-COVID-19 Sendromu gelir. Çocuklarda **Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)**, COVID-19 ile ilişkilendirilen, nadir görülen ancak önem verilmesi gereken bir durumdur. MIS-C'nin klinik özellikleri, Kawasaki hastalığına benzerlik gösterir. MIS-C'in klinik özellikleri; sürekli ateş, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, döküntü, miyokardit ve laboratuvar tetkiklerinde artmış akut faz reaktanları bulgularını içerebilir; solunum semptomları eşlik etmeyebilir. **Post-COVID-19 Sendromu** için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oluşturduğu konsensusta, tüm yaş gruplarındaki çocuklara uygulanabilen bir klinik vaka tanımı sunar (115):

- Onaylanmış veya muhtemel SARS-CoV-2 enfeksiyonu.
- Akut COVID-19 enfeksiyonunu takip eden üç ay içinde başlayan ve en az iki ay süren semptomlar
- Semptomlar günlük aktiviteleri etkiler (örneğin, yeme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, arkadaşlar ve aile ile etkileşim, okul performansı).
- Başka tanıların hastada aynı anda bulunması, post-COVID-19 tanısını dışlamaz.

Dünya Sağlık Örgütü'nün Post-COVID-19 Sendromu tanımı yeni bilgiler ışığında değişiklik gösterebilir (115).

Post-COVID-19 semptomlarının prevalansı belirsizdir (116, 117). COVID-19 enfeksiyonunun çocuklarda uzun vadede doğuracağı sonuçları görmek için bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Post-COVID-19 Sendromu enfeksiyonun başlangıcında şiddetli semptomların varlığı, hastaneye yatış, etkilenen organ sistemlerinin sayısı, COVID-19'a karşı aşı eksikliği, hastanın yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksinin 85. persentilden yüksek olması ile ilişkilidir (118, 119). Sık görülen semptomlar arasında yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, uyku bozukluğu, kas ve eklem ağrısı, solunum sorunları, palpasyon, koku veya tat duyusunda değişiklik yer almaktadır (113, 120, 121). Diğer semptomlar arasında baş dönmesi ve disotonomi (otonomik sinir sistemi bozukluğu) yer almaktadır (122). COVID-19 geçiren çocuklarda, COVID-19 geçirmeyenlere kıyasla daha sık görülen durumlar şunlardır (123):

- Pulmoner emboli (aHR 2.01)
- Myokardit ve kardiyomyopati (aHR 1.99)
- Venöz tromboembolik olay -Venous thromboembolic events (aHR 1.87)
- Akut böbrek yetmezliği (aHR 1.32)

- Tip 1 Diyabetes mellitus (aHR 1.23)
- Koagülasyon bozukluğu (aHR 1.18)
- Koku ve tat bozuklukları (aHR 1.17)
- Tip 2 Diyabetes mellitus (aHR 1.17)
- Kardiyak disritmiler (1.16)

2.1.7. Çocuklarda COVID-19'un Laboratuvar Bulguları

Semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda laboratuvar bulguları değişkenlik gösterebilir. Belgelenmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren, 0-19 yaş arası 9335 çocuğun (Bunların içinde 1208 çocuk MIS-C sendromludur.) incelendiği, toplamda 66 adet çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde saptanan laboratuvar değişiklikleri şu şekildedir (82):

- % 54 hastada C-reaktif protein değeri yüksek,
- % 47 hastada serum ferritin değeri yüksek,
- % 37 hastada laktat dehidrogenaz değeri yüksek,
- % 35 hastada d-dimer değeri yüksek,
- % 21 hastada prokalsitonin değeri yüksek,
- % 19 hastada eritrosit sedimentasyon hızı yüksek,
- % 20 hastada lökosit sayısı yüksek,
- % 19 hastada lenfopeni görülmüş,
- % 8 hastada lenfositoz görülmüş,
- % 30 hastada serum aminotransferazları yüksek,
- % 25 hastada kreatin kinaz-myokardiyal band (CK-MB) değeri yüksek saptanmıştır.

Artmış akut faz reaktanları ve lenfositopeni, MIS-C'yi işaret edebilir.

2.1.8. Çocuklarda COVID-19'un Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme bulguları değişken olabilir ve semptomlar ortaya çıkmadan önce görülebilir. (124, 125). Laboratuvar onaylı COVID-19 tanısı konmuş 3670 çocuğu içeren çalışmada, hastaların %44'ünde göğüs radyografisi veya bilgisayarlı tomografi tetkikinde anormallikler tespit edilmiştir (82). Yine laboratuvar onaylı COVID-19 tanısı konmuş 1026 çocuğu inceleyen başka bir meta-analizde; çekilen toraks bilgisayarlı tomografi çocukların %36'sında normal bulgular, %28'inde ise bilateral akciğer lezyonları tespit edilmiştir (126).

Çocukların %37'sinde buzlu cam opasiteleri, %22'sinde ise konsolidasyon ve/veya pnömonik infiltrasyonlara rastlanmıştır. Diğer viral solunum enfeksiyonlarının tipik bulguları (örneğin, hiperinflasyon, peribronşial yamalar) rapor edilmemiştir.

Tek merkezli küçük bir retrospektif çalışmada, MIS-C tanısı olan 11 çocuktan 9'u plevral effüzyon geliştirirken, COVID-19 tanılı olup MIS-C olmayan 16 çocuğun hiçbirinde plevral effüzyon gözlenmemiştir (127). İtalya'da COVID-19 tanısı konmuş ve hastane yatışı olan 8 çocuğun incelendiği bir çalışmada, 8 hastanın 7'sinin akciğer ultrasonografisi bulguları arasında subplevral konsolidasyonlar ve ayrı/birleşik B çizgileri yer almıştır (128). Bu bulgular, COVID-19 tanısı alan yetişkin hastalardaki bulgulara benzerlik göstermektedir.

2.1.9. Çocuklarda COVID-19'un Tanısı

COVID-19 tanısını doğrulamak için laboratuvar testleri gereklidir; çünkü tek bir semptom veya semptomlar topluluğu SARS-CoV-2'yi diğer toplum kaynaklı virüslerden güvenilir bir şekilde ayırt etmez ve koenfeksiyonlar yaygındır (44, 129, 130). Acil servis veya polikliniklerde COVID-19 testini (aşı durumundan bağımsız olarak) şu durumlarda yapılması önerilir (131, 132):

- COVID-19 ile uyumlu semptomlara sahip olmak (örneğin, ateş, öksürük, burun akıntısı, nefes darlığı, kusma, ishal, boğaz ağrısı, vücut ağrıları, yorgunluk, koku veya tat duyusunda değişiklik).
- Çocuklarda MIS-C klinik belirtilerine sahip olmak.
- Son 14 gün içinde COVID-19 tanısı alan bir bireyle yakın temas kurmak.

Yüksek riskli toplu yaşam alanlarında, yüksek prevalansa sahip alanlarda bulunan hastanelere hasta kabulünde ve cerrahi öncesi tarama amaçlı asemptomatik bireyleri test etmek halk sağlığı veya enfeksiyon kontrolü için önemlidir. Semptomu olan çocuklarda veya SARS-CoV-2 maruziyeti olan asemptomatik çocuklarda akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısı için onaylanmış bir PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi, referans standart olarak kabul edilmektedir (132). Antijen testleri daha az duyarlıdır ve özellikle semptomları COVID-19 ile uyumlu veya yüksek riskli maruziyeti olan çocuklarda negatif antijen test sonuçları takip testleri gerektirir.

İnfluenza ve RSV (Respiratuar Sinsityal Virüs) sezonunda, SARS-CoV-2 için test edilen tüm çocukların genellikle influenza için de test edilmesi (132, 133); ve iki yaşın altındaki çocukların da RSV için test edilmesi önerilir. Yaz sonunda ve erken sonbahar döneminde, hastaneye yatış gerektiren ciddi solunum rahatsızlığı bulunan çocuklar ve akut flask miyelit belirtileri gösteren çocuklar için enterovirüs (EV)-D68 testi yapılması gerekebilir. Nazofarengeal numunelerde diğer solunum patojenlerinin (influenza, RSV, *Mycoplasma pneumoniae*, vs) tespit edilmesi, COVID-19'u dışlamaz. 26 ülkeden COVID-19 tanılı 1183 çocuğu kapsayan bir incelemede koenfeksiyon %5,6 oranında tespit edildi. Saptanan koenfeksiyonların %58'i *Mycoplasma pneumoniae*, %11'i influenza ve %9.7'si RSV saptanmıştır (134).

Çocuklarda COVID-19 teşhisi için rutin olarak göğüs radyografisi gerekli değildir (135, 136). Ancak alt solunum yollarının etkilendiğini düşündüren klinik bulgularını, hastalığın kötü prognozunu işaret eden risk faktörlerini, potansiyel komplikasyonları veya kötüleşen solunum durumunu değerlendirmek için gerektiğinde göğüs radyografilerine başvurulmalıdır.

2.1.10. Çocuklarda COVID-19'un Tedavisi

COVID-19'lu çocuklarda hastaneye yatış endikasyonları şunlardır:

- Ağır veya kritik alt solunum yolu enfeksiyonu olması (Tablo 1.), (43),
- Henüz ağır pnömoni oluşturmamış ancak ağır hastalık riskini artıran ek hastalıkları olan çocuklar (immünkompromize olan hastalar)
- 30 günün altındaki bebekte ateş bulgusu olması.

Tablo 5 SARS-CoV-2 Pnömonisi Klinik Sınıflama

Hafif/orta	◆ Oksijen gereksinimi olmaması.
Ağır	◆ Yeni bir oksijen desteği gereksinimi veya ◆ Invaziv veya noninvaziv mekanik ventilatuar desteğine ihtiyaç duymaksızın oksijen desteği gereksiniminde artış.
Kritik	◆ Yeni veya artan non-invaziv/invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ◆ Sepsis ◆ Çoklu organ yetmezliği ◆ Hızla kötüleşen klinik seyir

Destek Tedavisi : Ağır veya kritik COVID-19 hastalarında temel tedavi destek tedavisidir (137). Çoğu COVID-19 tanılı çocuk, ek hastalığı olanlar destekleyici bakım ile iyileşebilir (43). Rutin destek tedavisi şunları içermelidir:

- Oksijen desteği veya non-invaziv/invaziv solunum desteği sağlanması. Solunum durumu semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ani bir şekilde değişebilir (114).
- Sıvı ve elektrolit desteğinin sağlanması
- Toplum kökenli veya nozokomial pnömoni durumunda endikasyon dahilinde ampirik antibiyoterapinin sağlanması. Ampirik başlanan antibiyoterapinin devam edip etmemesi kültür, anti-mikrobyogram incelemesi ve klinik duruma göre belirlenmelidir. Bakteriyel ko-enfeksiyonların nadir olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (138).
- Sitokin salım sendromu için hipotansiyon, hipoksemi ve bazı biyobelirteçlerin artışı yakın takip gerektirmektedir. Hastanın bazal CRP, D-dimer, ferritin, LDH (Laktat Dehidrogenaz) ve IL-6 değerleri kaydedilmeli ve haftada 2 ila 3 kez tetkik tekrarı yapılarak gidişat değerlendirilmelidir.
- Tromboprofilaksisinin sağlanması. COVID-19 nedeniyle ile hastaneye yatırılan çocuklarda venöz tromboemboli riskini azaltmaya yönelik müdahaleler gerekebilir (139).

Antiviral Tedavi:

Remdesivir: Nükleotit analogu olan bir pro-ilaçtır. RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek koronavirüslere karşı etki eder (140). Hastanın tartısına göre dozajlama şu şekildedir (141):

- 3 kg-40 kg arası; 1. gün yükleme dozu 5 mg/kg IV (intravenöz), takip eden günler 24 saatte bir 2.5 mg/kg IV.
- ≥40 kg; 1. gün yükleme dozu 200 mg IV, takip eden günler 24 saatte bir 100 mg IV.

Ağır COVID-19 pnömonisi olan çocuklarda tedavi süresi 5 gündür, 5 gün boyunca düzelme göstermeyen kritik hastalarda ise tedavi süresi 10 güne kadar uzatılabilir (43). Remdesivir'in bildirilen yan etkileri arasında bulantı, kusma ve serum transaminaz artışı yer alır. Remdesivire bağlı bradikardi gelişebildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (142). Remdesivir, hastanede yatan 12 yaş altı çocuklarda kullanım için lisanslanmamıştır (141). Bu nedenle, remdesivir'in bu yaş grubunda kullanımı için daha fazla klinik araştırma gereklidir.

Baricitinib: COVID-19 nedeniyle hastanede yatan; oksijen desteğine, mekanik ventilasyon desteğine veya ECMO'ya (Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu) ihtiyaç duyan yetişkin hastaların tedavisi için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır (143). Bir Janus kinaz inhibitörüdür. 2-18 yaş arası çocuklarda romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. İmmunmodülatuar etkilerinin yanı sıra, antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir.

Molnupiravir: SARS-CoV-2 replikasyonunu engelleyen bir nükleozid analogudur. 18 yaşından büyük ve hamile olmayan yüksek riskli bireyler için, başka tedavilere erişimi mümkün olmayan veya klinik olarak uygun olmayan hafif-orta derecede COVID-19 tedavisi için acil kullanım izni ile sunulmaktadır (144).

Favipiravir: “2.2. Favipiravir” başlığı altında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Hidroksiklorokin ve Klorokin: Çocuklarda COVID-19 tedavisinin hidroksiklorokin veya klorokin ile yapılması önerilmemektedir. Bu tedavinin etkili olduğu kanıtlanmamıştır ve ciddi yan etkiler meydana gelebilir (145).

Lopinavir-ritonavir: Olumsuz farmakodinamik etkisi nedeniyle önerilmemektedir (146).

Bireye Yönelik Adjuvan Terapi

Glukokortikoidler: Kullanımına hastalığın ciddiyetine göre vaka bazında karar verilir. COVID-19'un immün aracılı komplikasyonlarını azaltmak amacıyla kullanılır (147). Düşük doz glukokortikoid rejimleri aşağıdadır (mümkünse deksametazon tercih edilir.), (148, 149):

Deksametazon: 0.15 mg/kg/gün oral, IV, günde 1 kez (maksimum doz 6 mg)

Prednisolon: 1 mg/kg/gün oral, IV, günde 1 kez, (maksimum doz 40 mg)

Metilprednisolon: 0.8 mg/kg IV, günde 1 kez (maksimum doz 32 mg)

Hidrokortizon: Yenidoğan için ilk 7 gün, 2*0.5 mg/kg, IV; sonraki 3 gün 1*0.5 mg/kg, IV. 1 ya üstü çocuklar için 3*1.3 mg/kg (maksimum doz 50 mg, total günlük doz 150 mg) uygulanması önerilir.

Glukokortikoidler ve Tosilizumab: Tocilizumab, IL-6 reseptörünü bloke ederek infalasyonu azaltan bir monoklonal antikordur. Çocuklar ve yetişkinlerde pek çok romatolojik hastalığın

tedavisinde kullanılır (poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, sisitemik juvenil idiyopatik artrit, sitokin salınım sendromu).

Tocilizumab, sistemik glukokortikoid alan ve oksijen desteği, mekanik ventilasyon (non-invazif veya invazif) veya ECMO ihtiyacı olan hastalarda COVID-19 tedavisi için onaylanmıştır (150). Ancak, COVID-19'lu çocuklarda tocilizumab'ın kullanımı hakkında sınırlı bilgi vardır (151).Tosilizumabın hasta tartısına göre dozu řu şekildedir (152):

- <30 kg – 12 mg/kg IV, tek doz, 60 dakikalık infüzyon.
- ≥30 kg – 8 mg/kg IV, tek doz, 60 dakikalık infüzyon (maksimum 800 mg/doz)

Tocilizumab, ilk infüzyondan sonra klinik belirtiler kötüleşirse veya düzelme görölmezse ≥8 saat sonra tekrarlanabilir. Tocilizumaba hipersensitivitesi olan, COVID-19 dışında ciddi enfeksiyonları olan, nötrofil sayısı <1000 hücre/mikroL, trombosit sayısı <50,000/mikroL, normalin üst sınırının 5 katı fazla olan alanin aminotransferaz seviyeleri veya gastrointestinal perforasyon riski yüksek olan bireylerde kullanılmamalıdır (152).

Klinik Takip

Çocuklara evde bakım veren kişinin yaklaşık bir hafta süren semptomların ardından aniden ortaya çıkabilen klinik kötüleşme belirtileri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Acil durumlar anlatılmalı ve hasta gerekirse bir sağlık kuruluşuna götürölmelidir. (114). Klinik kötüleşmenin belirtileri řu şekildedir (153):

- Şiddetli solunum sıkıntısı, solunum güçlüğu
(süt çocukları için: hırıltı, santral siyanoz, emme güçlüğu)
- Göğüs ağrısı veya baskı hissi
- Mavi dudaklar veya yüz
- Şoka işaret eden bulgular (örneğin, soğuk, yapışkan cilt; idrar çıkışının önemli ölçüde azalması)
- Herhangi bir sıvı içme veya içilen sıvıyı içinde tutma güçlüğu

2.2. FAVİPİRAVİR

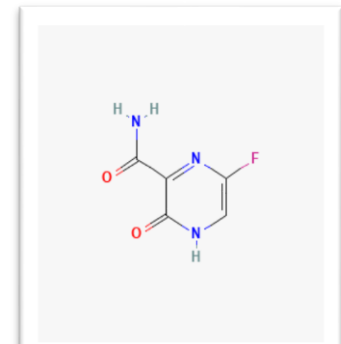
2.2.1. Favipiravir Hakkında Genel Bilgiler:

Japonya'daki Toyama Chemical Co. Ltd. tarafından keşfedilen favipiravir, başlangıçta influenza'nın dirençli vakalarının tedavisi için onaylanmış olan modifiye edilmiş bir pirazin analogudur (154). Viral genomların transkripsiyon ve replikasyonu için gereken RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimlerini hedefler (155). Favipiravir, sadece influenza A ve B'nin replikasyonunu engellemekle kalmaz, aynı zamanda kuş gribi tedavisinde de umut vadetmiş ve nöraminidaz inhibitörlerine dirençli influenza suşları için alternatif bir seçenek olabilir (156). Ayrıca favipiravir, Ebola virüsü ve Lassa virüsü gibi yaşamı tehdit eden patojenlerin tedavisi için de araştırılmıştır (157).

Erişkinlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravirin ayaktan hastaların hastane yatışını azaltmadığını veya COVID-19'a bağlı mortaliteyi azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle T.C. Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde de favipiravir rutin COVID-19 tedavisi için önerilmemekle birlikte; tedavi her çocuk hasta için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve hastanede yatan ağır viral pnömoni bulguları (akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan, dakika solunum sayısı ≥ 30 /dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi %90'ın altında olan hastalarda) olan çocuklar ve risk faktörü olan, ancak ilerleme gösteren vakalarda hekiminin uygun görmesi halinde, 15 yaş üzerindeki çocuklarda favipiravir kullanılabileceği düşünülmüştür (158)

2.2.2. Favipiravir'in Kimyasal Özellikleri

Favipiravir, asetonitrilde ve metanolde kısmen çözünür, su ve etanolde ise hafif çözünür. pH 2.0 ile 5.5 arasında hafif çözünürken, pH 5.5 ile 6.1 arasında yine kısmen çözünür. Erime noktası 187°C ile 193°C arasındadır ve favipiravirin hidroksil grubundan dolayı disosiyasyon sabiti (pKa) 5.1'dir. (160). Favipiravirin kimyasal yapısı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5 Favipiravirin kimyasal yapısı (160.a.).

- Moleküler formül: C₅H₄FN₃O₂
- Moleküler ağırlık: 157.10

2.2.3. Favipiravir'in Farmakolojik Özellikleri

Favipiravir, bir proilaç olarak işlev görür ve hücre içinde ribozilasyon ve fosforilasyona uğrayarak aktif favipiravir-RTP'ye dönüşür (154). Favipiravir-RTP (Favipiravir-Ribofuranozil trifosfat), selektif olarak RNA bağımlı RNA polimeraz'a (RdRp) bağlanır ve onu inhibe eder, sonuçta viral transkripsiyon ve replikasyon engellenir (154, 159).

Favipiravir'in etki mekanizması, mevcut anti-influenza ilaçlara kıyasla virüsün hücrelere girişini ve çıkışını engellemez. Favipiravir-RTP'nin RNA bağımlı RNA polimeraz ile nasıl etkileşime girdiği konusunda çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, favipiravir-RTP'nin yeni oluşan bir RNA zincirine katıldığında, RNA zincirinin uzamasını engelleyerek viral çoğalmı durdurabileceğini göstermiştir. Ayrıca, purin analoglarının bulunmasının favipiravir'in antiviral etkinliğini azaltabileceği ve bu durumun RdRp'ye bağlanma konusunda favipiravir-RTP ile purin nükleozidleri arasında yarışmalı inhibisyon olabileceğini göstermiştir (154).

Favipiravir, başlangıçta influenza tedavisi için geliştirilmiş olmasına rağmen, favipiravirin ana hedefi olan RdRp katalitik bölgesi diğer RNA virüsleri için de hedef bir bölgedir. Bu sayede favipiravir geniş spektrumlu etki sağlamış olur (154).

Favipiravirin oral biyoyararlanımı %97.6 oranında sağlanır (161). Önerilen favipiravir dozaj şeması için ortalama C_{max} değeri 51.5 µg/mL'dir ve tek doz 400 mg favipiravir gıda ile birlikte alındığında C_{max} değeri azalır (160). Daha yüksek bir dozda veya birden fazla dozda verildiğinde, aldehit oksidaz (AO) irreversibl olarak inhibe olur ve gıdanın C_{max} üzerindeki etkisi azalır (160).

Favipiravirin dağılım hacmi 15 - 20 L' (161). Plazma proteinlerine bağlanma oranı %54'tür (156). Bunun %65'i serum albüminine, %6.5'i α₁-asit glikoproteine bağlanır (160). Favipiravir, büyük ölçüde metabolize edilir ve metabolitler çoğunlukla idrar yoluyla atılır. (162). Başlıca aldehit oksidaz tarafından ve daha az ölçüde ksantin oksidaz tarafından

hidroksilasyona uğrar ve etkisiz metabolit olan T705M1'e dönüşür (162). Metabolitler böbrek yoluyla atılır (156). Eliminasyon yarı ömrü ortalama 2-5,5 saattir (163).

2.2.4. Favipiravir İçin Önerilen Dozajlama

Japonya'da influenza için onaylanmış olan favipiravir dozajı, 3,200 mg oral yükleme dozu (günde 1,600 mg her 12 saatte bir) ile başlar ve ardından 2-5 gün boyunca günde iki kez 600 mg olarak devam eder (163). Ayrıca, faz III çalışmasında daha yüksek bir dozaj rejimi (ilk gün; günde iki kez 1,800 mg, sonrasında günde iki kez 800 mg) benimsenmiştir (163). Bu dozaj rejiminin influenza tedavisindeki güvenilirliği ve etkililiği onaylanmıştır (162). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığımızın SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Bilim Kurulu'unun hazırlamış olduğu "Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi"ne göre 5 gün süre ile favipiravir 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame olacak şekilde uygulanması önerilmiştir. (30 kilogramın altında kütleye sahip çocuklar için 2 x 800 mg yükleme, 2 x 300 mg idame.)

2.2.5. Favipiravirin Yan Etkileri, Toksisitesi ve Laktasyonda Kullanımı

Favipiravirin en önemli yan etkileri; hafif ila orta derecede ishal, asemptomatik olarak serum ürik asit ve transaminazlarda artış, nötrofil sayısında azalma olarak raporlanmıştır (162). Favipiravir'in insanlardaki toksisite bilgileri mevcut değildir. Tek doz toksisite çalışmalarında farelerde oral ve intravenöz olarak uygulanan favipiravirin lethal dozunun ortalama >2000 mg/kg olduğu bildirilmiştir (160). Köpekler ve maymunlarda lethal doz ise ortalama >1000 mg/kg'dır (160). Hayvan deneklerdeki aşırı doz belirtileri arasında kilo kaybı, kusma ve azalmış hareket aktivitesi bulunur (160). Köpekler, sıçanlar ve maymunları içeren tekrar doz toksisite çalışmalarında, oral favipiravir uygulamasından sonra dikkat çeken bulgular şunlardır: eritrosit sayısında azalma; karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışlar, örneğin aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve toplam bilirubin seviyelerinde artış; hepatositlerde artmış vakuolizasyon. Ayrıca testis toksisitesi de gözlemlenmiştir.(160).

Favipiravir'in teratojenik olduğu bilinmektedir; bu nedenle, gebelik teyit edilmiş veya şüpheliyse, favipiravir uygulamasından kaçınılmalıdır (154, 164). Favipiravirin anne sütü düzeyine yönelik yapılan bir çalışmada anneye tek doz 200 mg favipiravir (Favimol, Neutec

Pharmaceutical Company) verilmiş ve dozdan sonraki 30. dakikada, 2. Saatte ve 4. saatte süt alınmıştır. Sütteki favipiravir konsantrasyonları sırasıyla 0.3, 5.5 ve 2.7 mg/L olarak ölçülmüştür (165). Bir başka çalışmada COVID-19 pozitif PCR sonucu alan emziren bir anne, ilk gün 2 kez 1600 mg yükleme dozu ile başlamak üzere, ikinci günden beşinci güne kadar her 12 saatte bir 600 mg favipiravir almıştır. Anne, ilacın her dozundan hemen önce 15 aylık COVID-19 negatif bebeğini emzirmiştir. Anne, dozlar arasında sütünü sağlamış ve atmıştır. İlaç kullanımı sırasında bebekte herhangi bir semptom gözlenmemiş; hematolojik ve biyokimyasal testlerinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Bebek 6 ay boyunca izlenmiş ve anne sütü ile ek gıda beslenmiştir; herhangi bir semptom geliştirmemiştir (166).

2.2.6. Favipiravirin Diğer İlaçlarla Etkileşimi

COVID-19 tedavisinde, özellikle yüksek tansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yaygın hastalıklara sahip hastalarda sıkça görülen akut solunum sıkıntısı sendromu, şok, ritim bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar çoklu ilaç kullanımını gerektirmektedir (167, 168) .

Favipiravirin diğer ilaçlarla etkileşimi hakkında bilgi günümüzde sınırlıdır. Favipiravir karaciğer hücrelerinde sitozolde bulunan aldehit oksidaz (AO) tarafından metabolize edilir, mikrozomlardaki enzimlerle etkileşime girmez. Mevcut yayınlanmış veriler, favipiravir ve aktif metabolit T-705-RTP'nin hepatik ilaç metabolizma enzimlerinin aktivitelerini etkileyip etkilemediği konusunda bilgi sunmamaktadır.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, favipiravirin eşzamanlı olarak verilmesinin asetaminofen ve asetaminofen glukuronid'in eğri altı alanını (AUC) sırasıyla %20 ve %23-34 artırdığı gösterilmiş, bununla birlikte asetaminofen sülfat'ın AUC'si %29-35 azalmış ve idrarda asetaminofen ve asetaminofen glukuronid'in atılımı artmıştır (169). Favipiravir ile birlikte kullanıldığında, tavsiye edilen maksimum günlük asetaminofen dozları 3 gramdır.

İn vitro çalışmalar, selektif östrojen reseptör modülatörleri (raloksifen, tamoksifen ve estradiol), H2 reseptör antagonisti simetidin, kalsiyum kanal blokerleri (felodipin, amlodipin ve verapamil), antiaritmik ilaç propafenon ve trisiklik antidepresan amitriptilin'in güçlü aldehit oksidaz (AO) inhibitörleri olduğunu göstermektedir (170). Citalopram (171), Zaleplon (172), Famsiklovir (173) ve sulindak (174) gibi birçok ilaç da aldehit oksidaz (AO) tarafından

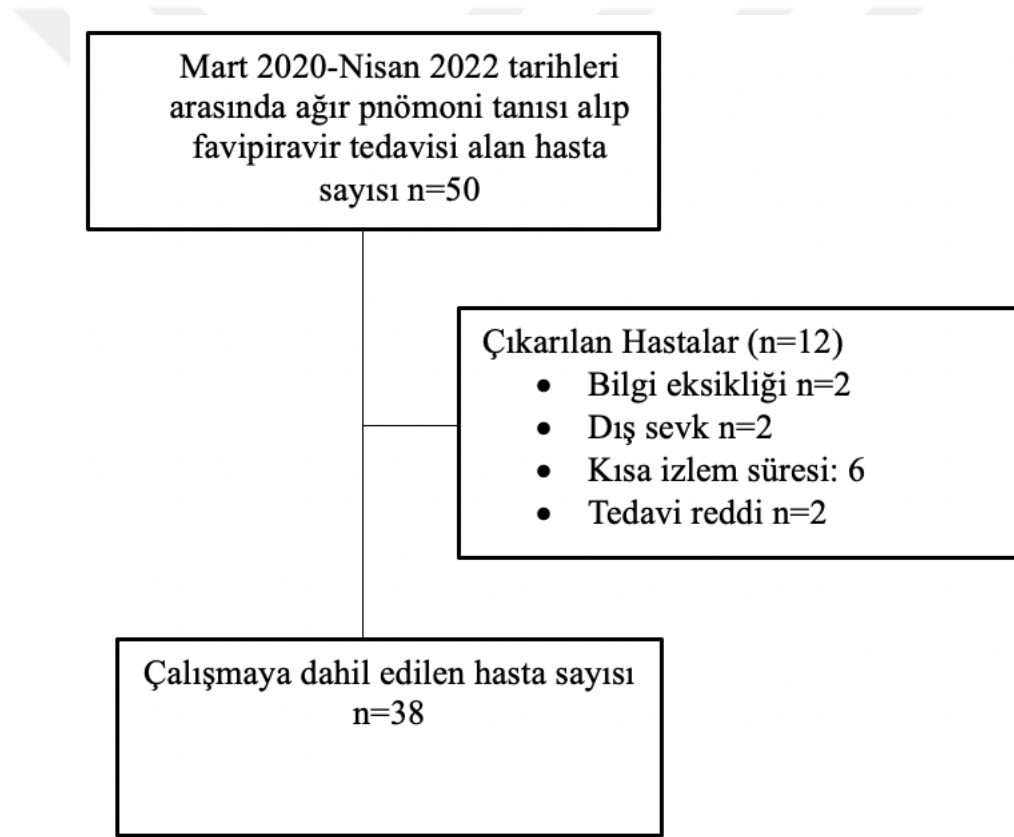
metabolize edilir. İn vitro çalışmaları, favipiravir'in AO'yu konsantrasyona bağı olarak 3.14 ile 942 µg/mL arasında mekanizmaya bağı inhibe ettiğini göstermektedir (175). Bu nedenle, favipiravir ile bu ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler de dikkatli bir şekilde izlenmelidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu retrospektif çalışmada 10.03.2020-31.12.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde ve COVID-19 Çocuk Servisi'nde yatan, 0-18 yaş aralığında favipiravir kullanan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Değerlendirme aşamasında tıbbi verilerinde eksiklik olan hastalar, kısa izlem süresine sahip hastalar, dış sevk olan hastalar ve ailesi tarafından tedavi reddi verilen hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Çalışma kapsamı Şekil 6 'da özetlenmiştir.



Şekil 6 Çalışma Kapsamı

3.2. Çalışma Planı ve Parametreleri

Çalışma klinik araştırmalar kapsamında 10.03.2020-31.12.2021 tarihleri arasında 0-18 yaş aralığında favipiravir kullanan hastalar üzerinden yapılan tek merkezli retrospektif çalışmadır. Çalışma kriterlerine uyan 38 hastanın yaşları, cinsiyetleri, göçmen ailelere mensup olup olmadıkları, hastaneye başvuru şikayetleri, hastaların başvuru sırasındaki akciğer

rad-yografisi ve bilgisayarlı tomografi bulguları, toplam yatış süreleri, tıbbi özgeçmişleri, hastaneye yatış nedeni, entübe olup olmadıkları, favipiravir kullanımı sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde artış yaratıp yaratmadığı, favipiravir tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kanda Beyaz Küre Sayısı (WBC), Nötrofil Sayısı (NEU), Lenfosit Sayısı (LYM), Trombosit Sayısı (PLT), C Reaktif Protein (CRP) ve Prokalsitonin (PRC) düzeyi, ferritin, böbrek fonksiyon testleri; üre, ürik asit, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri; Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Total Bilirubin, Total Protein, Albümin, Laktat Dehidrogenaz (LDH), Alkalen Fosfataz (ALP), koagülasyon parametreleri; fibrinojen, D-dimer, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT), Protrombin Zamanı (PT) tetkik edildi.

Hastalara yönelik komorbitide incelemesinde hematolojik, psikiyatrik, nörogelişimsel, alerjik, nörolojik, kardiyolojik, endokrinolojik, gastroenterolojik, enfeksiyon, nöroşirurjik ve genetik hastalık durumlarının varlığı incelendi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.05.2023 tarihinde 2023/202 protokol numarasıyla ve 2023-10-08 karar numarasıyla onay alınmıştır. Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.4. Biyokimyasal Analiz

Hemogram parametreleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında K3 EDTA içeren hemogram tüpüne 2 mililitre venöz kan numunesi konularak Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd, MINDRAY CAL 8000 cihazıyla çalışıldı.

C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyi, serum üre, ürik asit, kreatinin düzeyleri, ferritin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, Total Bilirubin, Total Protein, Albümin, LDH, ALP) sarı kapaklı 5 mililitrelik serum jelli tüpe alınan venöz kan örneğiyle Roche Diagnostics GmbH, Roche HITACHI Cobas 8000 marka cihazla çalışıldı.

Fibrinojen, D-dimer, APTT, PT düzeyleri 1.8 milimetrelilik, %3,2 bileşenle üretilen sodyum sitrat içeren 9 Nc mavi kapaklı koagülasyon tüpüne alınan venöz kan örneği ile Diagnostica Stago Turkey Tıbbi Tanı Sistemleri Tic. A.Ş, Stago Max Generation Analysers Serisini STAR Max3 cihazıyla analiz edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 29.0.1.0 programı kullanılarak yapıldı. Analizde veri kümelerinin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro Wilk istatistiksel analiz testi kullanıldı. Normallik test sonuçlarında normal dağılıma sahip veri kümeleri için Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veri kümeleri için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parameterelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Analiz sonucunda parametreler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve medyan değerleri elde edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak tanımlandı.



4. BULGULAR

Çalışma 10.03.2020-31.12.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde ve COVID-19 Çocuk Servisi'nde yatan %68,4'ü (n=26) erkek ve %31,6'sı (n=12) kadın olmak üzere toplam 38 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet ek hastalık dağılımları Tablo 2' ve Tablo 3'teki gibidir.

Tablo 6 Hastaların Yaş, Cinsiyet, Ek hastalık, Yatış Süreleri

	ÇYBÜ n (%)	SERVİS n (%)	TOPLAM n (%)
Hasta sayısı n(%)	26 (%68.4)	12 (%31.6)	38 (%100)
Yaş (yıl)			
0-2 yaş	1 (%3,8)	1 (%8,3)	2 (%5,2)
3-5 yaş	2 (%7,6)	0 (%0)	2 (%5,2)
6-10 yaş	11 (%42,3)	2 (%16,7)	13 (%34.2)
11-16 yaş	12 (%46,3)	9 (%75)	21 (%55,4)
Cinsiyet n(%)			
Erkek	18 (%47)	8 (%21)	26 (%68,4)
Kadın	8 (%21)	4 (%11)	12 (%31,6)
Hastanede yatış süresi (ort gün±SD)	24,0±11	9.3±3.5	10.8±9.7
Ek Hastalık			
Var	12 (%46.2)	7 (%58.3)	19 (%50)
Yok	14 (%53.8)	5 (%41.7)	19 (%50)

Tablo 7 Ek Hastalık Dağılımı

	ÇYBÜ n (%)	SERVİS n (%)	TOPLAM n (%)
Ek Hastalık			
Var	12 (%46.2)	7 (%58.3)	19 (%50)
Yok	14 (%53.8)	5 (%41.7)	19 (%50)
Ek Hastalıklar			
Hematolojik			
❖ ALL	1 (%3,8)	0 (%0)	1 (%2,6)
Psikiyatrik			
❖ Majör depresyon	1 (%3,8)	0 (%0)	1 (%2,6)
Nörogelişimsel			
❖ Atipik otizm	1 (%3,8)	0 (%0)	1 (%2,6)

Allerjik			
❖ <i>Astım</i>	1 (%3,8)	2 (%16)	3 (%7,8)
Nörolojik			
❖ <i>Epilepsi</i>	4 (%15,3)	1 (%8,3)	5 (%13)
❖ <i>CP sekeli</i>	1 (%3,8)	1 (%8,3)	2 (%5,2)
Kardiyolojik			
❖ <i>Opere Fallot</i>	1 (%3,8)	0 (%0)	1 (%2,6)
Endokrinolojik			
❖ <i>Tip 2 DM</i>	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%2,6)
❖ <i>Hipotiroidi</i>	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%2,6)
Gastroenterolojik			
❖ <i>Ülseratif kolit</i>	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%2,6)
❖ <i>PEG'li</i>	1 (%3,8)	1 (%8,3)	2 (%5,2)
Enfeksiyon			
❖ <i>Kist hidatik</i>	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%2,6)
❖ <i>Kaviter Akciğer Tüberkülozu</i>	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%2,6)
Nöroşirurjik			
❖ <i>Hidrosefali,VPşanlı</i>	2 (%7,6)	0 (%0)	2 (%5,2)
❖ <i>Pilositik astrositom opere</i>	1 (%3,8)	0 (%0)	1 (%2,6)
Genetik			
❖ <i>Pontoserebral hipoplazi</i>	1 (%3,8)	0 (%0)	1 (%2,6)
❖ <i>Trizomi 21</i>	1 (%3,8)	1 (%8,3)	2 (%5,2)
❖ <i>Osteogenezis imperfecta</i>	1 (%3,8)	0 (%0)	1 (%2,6)

Çalışmada hastaların 1'i Azerbaycan, 1'i Suriye, 1'i Irak uyruklu olup yüzdelik dağılımları Grafik 1'te gösterilmiştir.

Hastaların hastaneye geliş şikayetleri dikkate alındığında ateş 38 hastanın 26'sında (%68.4) görülerek en sık görülen semptomdur. Sonraki en sık görülen semptom öksürük (%44.7) ve nefes darlığıdır (%39.4). Hastaların geliş şikayetlerinin dağılım yüzdesi Tablo 4'te çocuk servisinde yatan hastalar ile çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar şeklinde gösterilmiş olup, Grafik 2'de tüm hastaların geliş şikayetleri ayırım gözetmeden belirtilmiştir.

Hastaların yoğun bakım yatış süreleri 2 ile 62 gün arasında değişmekte olup; ortalaması $24,0 \pm 11$ gündür. Hastaların çocuk servisi yatış süreleri 5 ile 18 gün arasında değişmekte olup; ortalaması $9,3 \pm 3,5$ gündür. Tüm hastaların yatış süreleri göz önüne bulundurulduğunda ise ortalama yatış süresi $10,8 \pm 9,7$ gündür. Hastaların yatış süreleri Grafik 3'te gösterilmiştir.

Yatış endikasyonları arasında en sık görülen “solunum yetmezliği” ($n=15$, %39.4) olup, hastalarımızın 5'i (%13.1) MIS-C tanısı almıştır. Hastaların yatış tanılarının sayısal dağılımı Grafik 4'te gösterilmiştir.

Çalışma kapsamında incelenen 38 hastadan 31 hasta entübe edilmemiş, 7 hasta entübe edilmiştir. Entübe olan ve olmayan hasta yüzdeleri Grafik 5'te gösterilmiştir.

Entübe edilen 7 hastadan 1'i (%14) favipiravir tedavisinin 4. günü, 6'sı (%86) favipiravir tedavisinin 1. günü entübe edilmiştir. Entübe edilen 7 hasta arasında en uzun entübasyon süresi 40 gün, en kısa entübasyon süresi 2 gün olduğu görülmüştür. Entübasyon süreleri Grafik 6 'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda 26 çocuk yoğun bakım hastasının favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametreleri (Tablo 5) incelenmiştir. Analizin sonuçlarına göre bilimsel anlamlılık taşıyan ($p<0.05$) bulgular:

1. PLT (Trombosit) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 9 hastada PLT değeri azalmıştır.
- 17 hastada ise PLT değeri artmıştır.

2. CRP (C-reaktif protein) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 22 hastada CRP değeri azalmıştır.
- 4 hastada ise CRP değeri artmıştır.

3. ÜRE (Üre) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 6 hastada ÜRE değeri azalmıştır.
- 20 hastada ise ÜRE değeri artmıştır.

4. GGT (Gamma-glutamil transferaz) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 8 hastada GGT değeri azalmıştır.
- 18 hastada ise GGT değeri artmıştır.

Çocuk servisindeki 12 hastanın favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametreleri (Tablo 6) incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre elde edilen bulgular şu şekildedir:

1. WBC (White Blood Cell-Beyaz Kan Hücresi) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 12 hastanın tamamında WBC değeri artmıştır.

2. NEU (Nötrofil) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 2 hastada NEU değeri azalmıştır.
- 10 hastada ise NEU değeri artmıştır.

3. LYM (Lökosit) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 3 hastada LYM değeri azalmıştır.
- 9 hastada ise LYM değeri artmıştır.

4. PLT (Trombosit) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 2 hastada PLT değeri azalmıştır.
- 10 hastada ise PLT değeri artmıştır.

5. CRP (C-reaktif protein) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 10 hastada CRP değeri azalmıştır.
- 2 hastada ise CRP değeri artmıştır.

6. PRC (Procalcitonin) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 7 hastada PRC değeri azalmıştır.

7. LDH (Laktat Dehidrogenaz) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 8 hastada LDH değeri azalmıştır.
- 4 hastada ise LDH değeri artmıştır.

8. APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 7 hastada APTT değeri azalmıştır.

9. D-dimer Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 1 hastada D-dimer değeri azalmıştır.
- 6 hastada ise D-dimer değeri artmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametreleri (Tablo 7) incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre elde edilen bulgular şu şekildedir:

1. WBC (White Blood Cell - Beyaz Kan Hücresi) Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 9 hastada WBC değeri azalmıştır.

- 29 hastada ise WBC değeri artmıştır.
2. NEU (Nötrofil) Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 14 hastada NEU değeri azalmıştır.
 - 23 hastada ise NEU değeri artmıştır.
 - 1 hastada değişiklik olmamıştır.
3. LYM (Lökosit) Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 12 hastada LYM değeri azalmıştır.
 - 26 hastada ise LYM değeri artmıştır.
4. PLT (Trombosit) Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 11 hastada PLT değeri azalmıştır.
 - 26 hastada ise PLT değeri artmıştır.
5. CRP (C-reaktif protein) Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 32 hastada CRP değeri azalmıştır.
 - 6 hastada ise CRP değeri artmıştır.
6. Üre Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 14 hastada üre değeri azalmıştır.
 - 24 hastada ise üre değeri artmıştır.
7. Kreatinin Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 25 hastada kreatinin değeri azalmıştır.
 - 12 hastada ise kreatinin değeri artmıştır.
 - 1 hastada değişiklik olmamıştır.
8. ALT (Alanin Aminotransferaz) Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 14 hastada ALT değeri azalmıştır.
 - 24 hastada ise ALT değeri artmıştır.
9. GGT (Gamma-glutamil transferaz) Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 9 hastada GGT değeri azalmıştır.
 - 25 hastada ise GGT değeri artmıştır.
10. ALP (Alkalen Fosfataz) Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 18 hastada ALP değeri azalmıştır.
 - 6 hastada ise ALP değeri artmıştır.
11. Albümin Değişiklikleri:
- Favipiravir kullanımı sonrasında 19 hastada albümin değeri azalmıştır.
 - 13 hastada ise albümin değeri artmıştır.
 - 4 hastada değişiklik olmamıştır.

12. APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) Değişiklikleri:

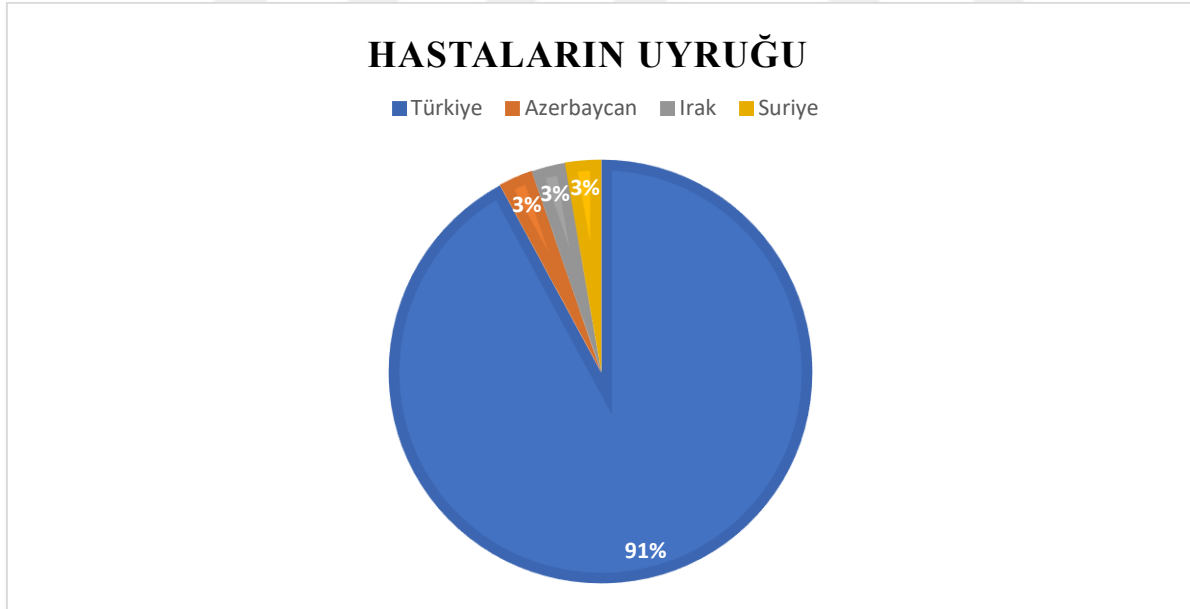
- Favipiravir kullanımı sonrasında 21 hastada APTT değeri azalmıştır.
- 7 hastada ise APTT değeri artmıştır.

13. Fibrinojen Değişiklikleri:

- Favipiravir kullanımı sonrasında 15 hastada fibrinojen değeri azalmıştır.
- 9 hastada ise fibrinojen değeri artmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların favipiravir tedavisi öncesinde ve sonrasında hematolojik parametre ortalamalarının karşılaştırılması Grafik 7’de, biyokimyasal parametre ortalamalarının karşılaştırılması Grafik 8’de ve koagülasyon parametre ortalamalarının karşılaştırılması Grafik 9’da gösterilmiştir.

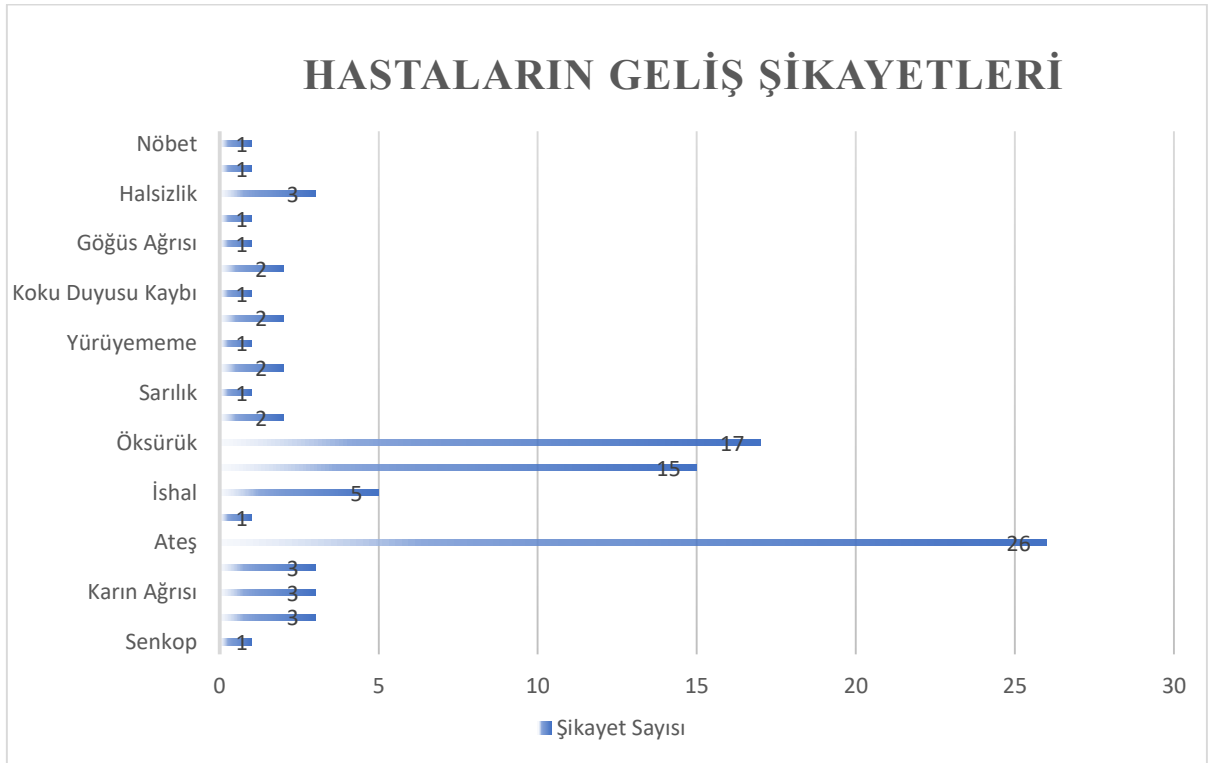
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hastaneye başvuru anında çekilen akciğer radyografileri ve toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme sonuçları Tablo 8’de özetlenmiştir. Favipiravir’in 2020-2021 yılları içinde aylara göre dağılımı Grafik 10’da gösterilmiştir.



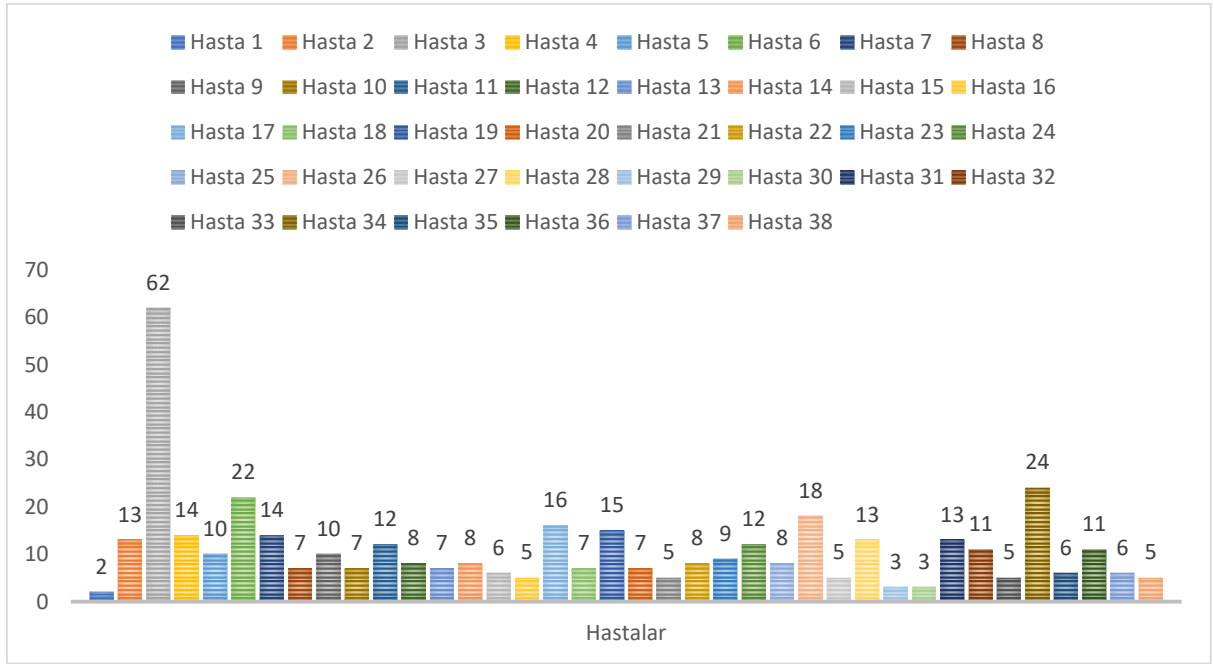
Grafik 9 Hastaların Uyrukları

Tablo 8 Hastaların Geliş Şikayetleri

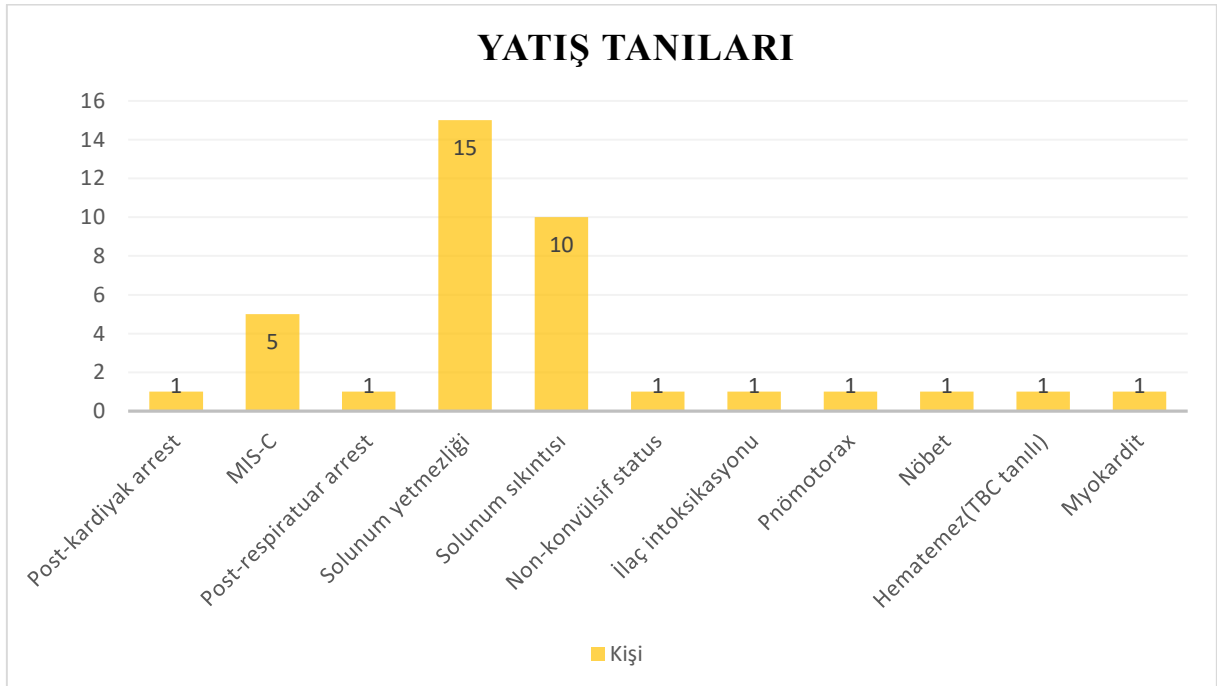
	ÇYBÜ N (%)	SERVİS N (%)	TOPLAM N (%)
Senkop	1 (%3)	-	1 (%2.6)
Kusma	3 (%11)	-	3 (%7.8)
Karın Ağrısı	3 (%11)	-	3 (%7.8)
Baş Ağrısı	2 (%7)	1 (%8)	3 (%7.8)
Ateş	18 (%69)	8 (%66)	26 (%68.4)
Uykuya Meyil	1 (%3)	-	1 (%2.6)
İshal	4 (%15)	1 (%8)	5 (%13.1)
Nefes Darlığı	11 (%42)	4 (%33)	15 (%39.4)
Öksürük	10 (%38)	7 (%58)	17 (%44.7)
Döküntü	2 (%7)	-	2 (%5.2)
Sarılık	1 (%3)	-	1 (%2.6)
Boğaz Ağrısı	-	2 (%16)	2 (%5.2)
Yürüyememe	1 (%3)	-	1 (%2.6)
İştahsızlık	-	2 (%16)	2 (%5.2)
Koku Duyusu Kaybı	1 (%3)	-	1 (%2.6)
Eklem Ağrısı	1 (%3)	1 (%8)	2 (%5.2)
Göğüs Ağrısı	-	1 (%8)	1 (%2.6)
Hematemez	-	1 (%8)	1 (%2.6)
Halsizlik	1 (%3)	2 (%16)	3 (%7.8)
Kas Ağrısı	1 (%3)	-	1 (%2.6)
Nöbet	1 (%3)	-	1 (%2.6)



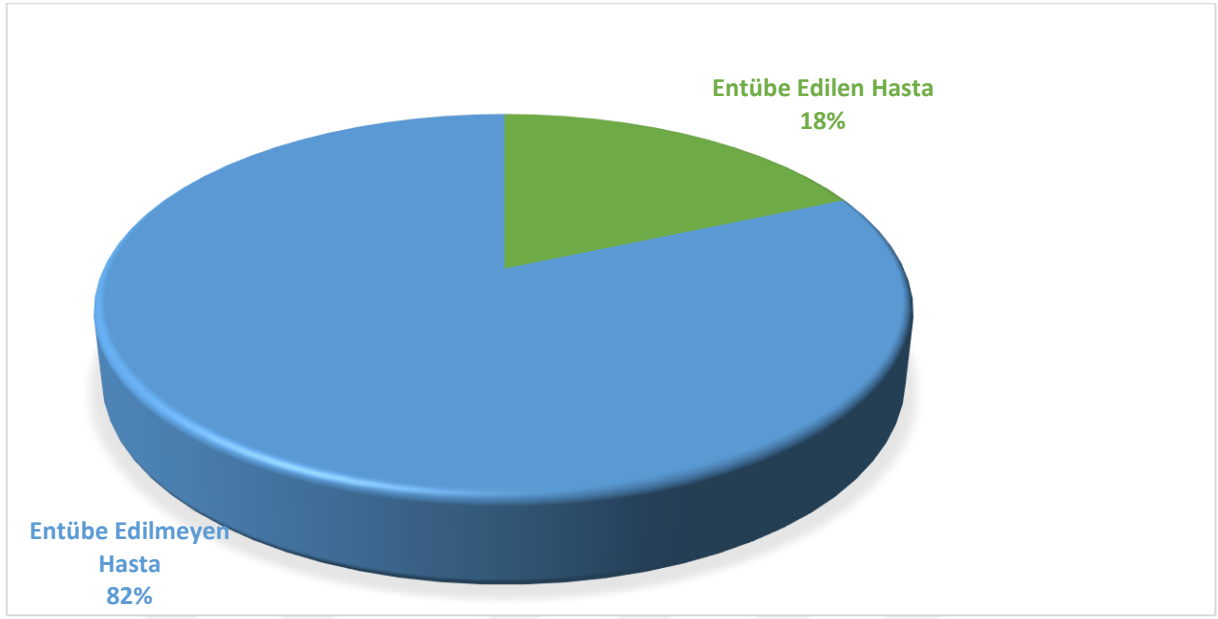
Grafik 10 Hastaların Geliş Şikayetlerinin Yüzdelik Dağılımı



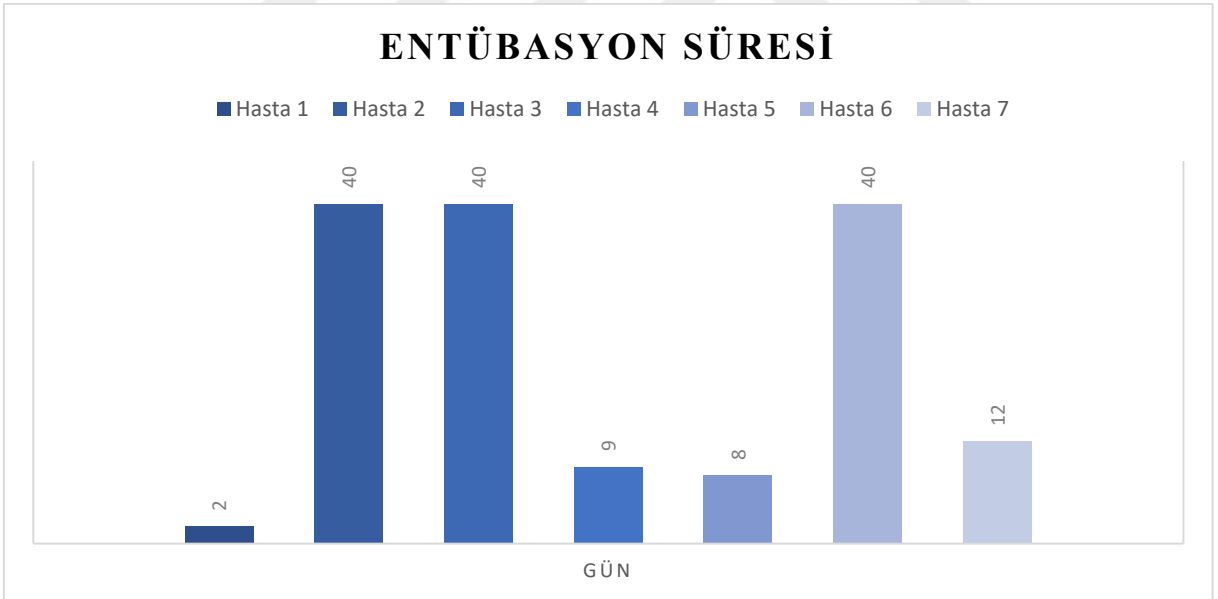
Grafik 11 Hastaların Yatış Süreleri



Grafik 12 Hastaların Yatış Tanılarının Sayısal Dağılımı



Grafik 13 Entübe Edilen Hasta Yüzdesi



Grafik 14 Hastaların Entübasyon Süreleri

Tablo 9 ÇYBÜ Hastalarının Favipiravir Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri

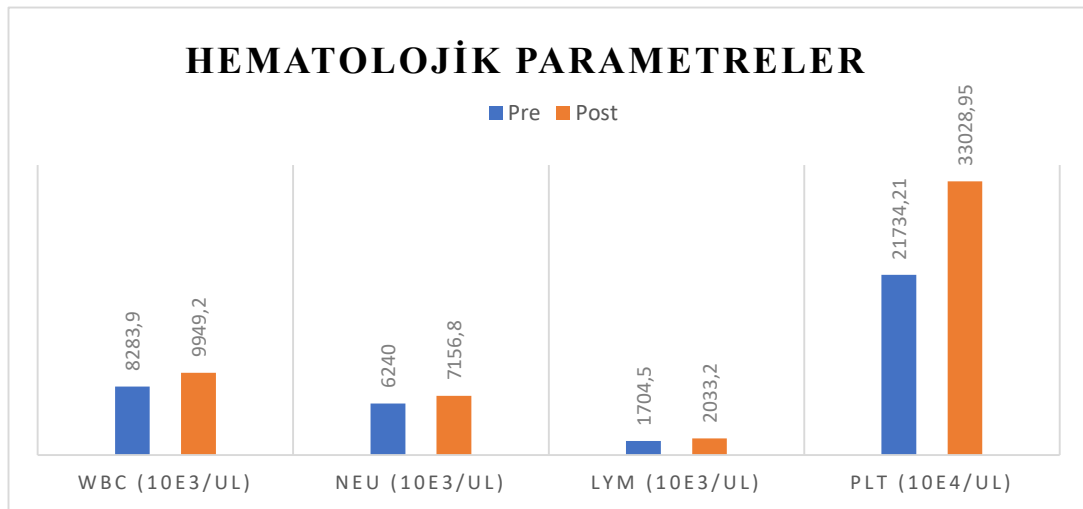
	PRE-FAV					POST-FAV					P değeri
	Ortalama	S.D.	Min.	Ortanca	Maks.	Ortalama	S.D.	Min.	Ortanca	Maks.	
WBC (10e3/uL)	9832,7	6743,5	270,0	7615,0	24750,0	10970,8	6517,3	250,0	9650,0	25440,0	0,134
NEU (10e3/uL)	7620,4	5985,7	20,0	5540,0	21510,0	8037,3	5750,3	20,0	7200,0	22070,0	0,484
LYM (10e3/uL)	1864,6	2271,9	240,0	1015,0	8700,0	2078,5	1288,1	230,0	1900,0	6300,0	0,110
PLT (10e3/uL)	223346,2	117719,3	44000,0	229000,0	443000,0	312461,5	175474,5	20000,0	299000,0	623000,0	0,019
CRP (mg/L)	101,2	114,4	0,0	59,8	415,0	36,0	54,2	0,0	15,5	249,0	<0,001
PRC (ng/mL)	13,5	29,3	0,0	0,5	100,0	6,6	20,7	0,0	0,3	98,0	0,282
Ferritin (mg/L)	954,8	1766,5	23,0	480,0	7572,0	628,9	1005,2	22,0	403,0	4310,0	0,201
Üre (mg/dL)	29,9	25,1	11,0	21,0	120,0	42,7	32,9	6,0	33,0	135,0	0,003
Ürik asit (mg/dL)	3,9	2,7	0,9	4,3	9,5	3,5	2,2	1,1	3,1	10,9	0,709
Creatinin (mg/dL)	0,6	0,5	0,1	0,6	2,4	0,6	0,6	0,0	0,4	2,7	0,137
ALT (IU/L)	50,1	100,5	7,2	18,0	462,0	71,6	100,2	9,0	31,0	443,0	0,064
AST (U/L)	97,9	253,9	12,9	31,5	1330,0	113,9	208,6	11,0	49,5	952,0	0,399
GGT (U/L)	43,0	56,9	6,7	27,0	287,0	97,2	139,6	10,0	37,5	490,0	0,016
ALP (U/L)	0,5	0,4	0,1	0,4	1,6	0,6	0,5	0,1	0,5	2,2	0,055
LDH (U/L)	61,3	8,6	43,0	61,5	73,6	63,4	7,3	50,0	63,5	76,0	0,210
Total Bilirubin (mg/dL)	35,2	6,0	24,0	35,9	45,0	33,8	5,7	24,0	32,5	43,0	0,223
Total Protein (g/L)	504,6	435,7	155,0	349,0	2257,0	526,4	531,4	129,0	361,0	2495,0	1,000
Albümin (g/L)	111,7	60,3	35,0	102,0	247,0	92,1	40,7	30,0	84,0	228,0	0,126
PT (INR)	1,2	0,2	0,9	1,1	1,8	1,3	0,6	0,9	1,1	3,4	0,509
APTT (sn)	35,0	10,3	21,9	32,0	64,7	34,3	17,4	16,0	30,0	92,0	0,106
Fibrinojen (mg/dL)	447,6	182,1	185,0	447,0	789,0	391,8	161,2	161,0	343,0	703,0	0,088
D-Dimer (mgFEU/mL)	1,6	1,2	0,3	1,4	4,8	1,2	0,9	0,1	1,0	3,8	0,619

Tablo 10 Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Favipiravir Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri

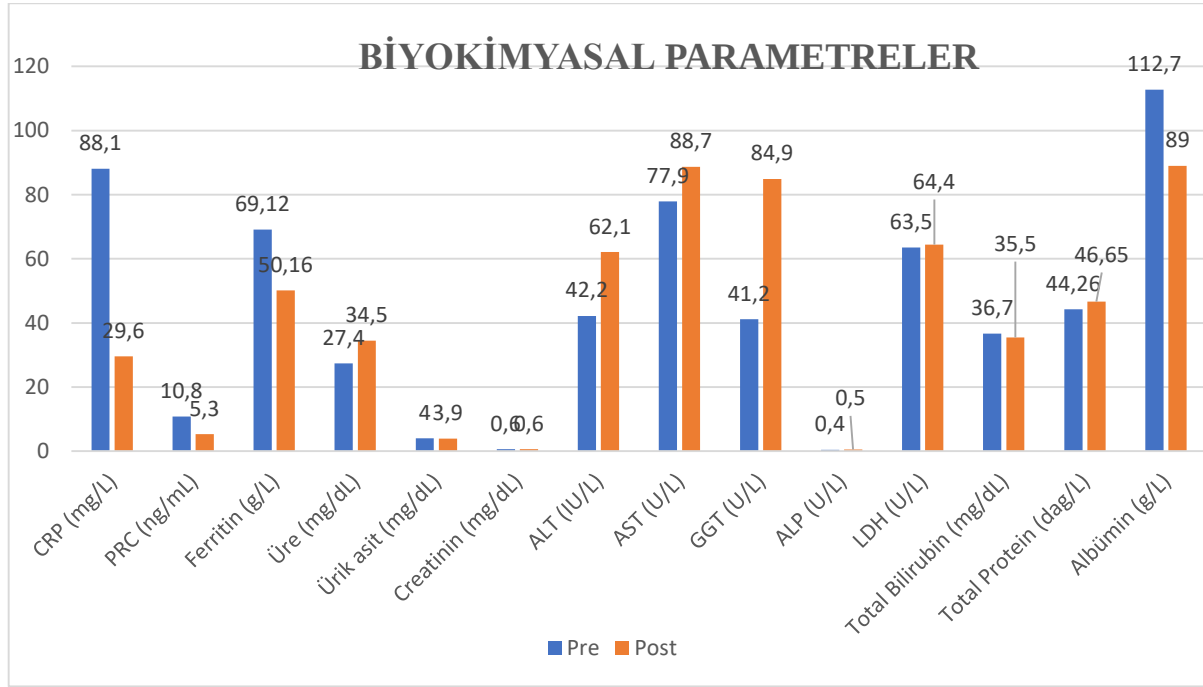
	PRE-FAV					POST-FAV					P değeri
	Ortalama	S.D.	Min.	Ortanca	Maks.	Ortalama	S.D.	Min.	Ortanca	Maks.	
WBC (10e3/uL)	4928,3	2018,8	2370,0	4720,0	10250,0	7735,8	3332,1	4120,0	6920,0	14890,0	0,002
NEU (10e3/uL)	3249,2	1855,6	670,0	3050,0	7580,0	5249,2	2971,4	2100,0	4335,0	11560,0	0,008
LYM (10e3/uL)	1357,5	552,1	520,0	1245,0	2540,0	1935,0	1124,9	710,0	1805,0	4550,0	0,034
PLT (10e3/uL)	204333,3	58737,2	93000,0	194000,0	335000,0	368916,7	229476,3	60000,0	311500,0	962000,0	0,005
CRP (mg/L)	59,6	64,4	0,0	32,0	157,0	15,6	31,8	0,0	6,5	114,0	0,008
PRC (ng/mL)	1,3	2,4	0,1	0,2	6,6	0,3	0,7	0,0	0,0	1,8	0,018
Ferritin (mg/L)	193,2	139,1	28,0	151,0	447,0	261,1	246,6	12,0	218,0	868,0	0,594
Üre (mg/dL)	22,1	12,7	7,4	19,5	59,0	16,8	7,8	5,7	16,6	31,0	0,346
Ürik asit (mg/dL)	4,8	1,5	3,7	4,1	6,5	6,1	2,1	4,7	5,1	8,5	0,593
Creatinin (mg/dL)	0,6	0,2	0,2	0,6	0,8	0,5	0,2	0,1	0,5	0,7	0,061
ALT (IU/L)	25,2	16,5	8,0	18,8	66,6	41,7	31,4	7,0	39,5	119,0	0,117
AST (U/L)	34,5	18,6	11,0	28,5	75,0	33,9	17,4	10,8	32,3	66,0	0,859
GGT (U/L)	35,6	28,9	7,0	26,0	89,0	44,9	39,2	10,0	35,5	130,0	0,123
ALP (U/L)	0,2	0,1	0,1	0,3	0,5	0,3	0,2	0,0	0,3	0,6	0,362
LDH (U/L)	69,3	6,3	56,0	70,0	77,3	67,1	5,8	53,0	68,5	73,3	0,033
Total Bilirubin (mg/dL)	40,6	5,6	28,0	42,0	49,0	39,7	6,3	25,0	41,1	46,3	0,441
Total Protein (g/L)	308,3	121,9	167,0	281,5	554,0	336,8	163,7	151,0	294,5	656,0	1,000
Albümin (g/L)	118,3	77,7	59,0	92,5	229,0	72,5	34,1	42,0	63,5	121,0	0,109
PT (INR)	1,1	0,1	0,9	1,1	1,2	1,0	0,1	0,9	1,1	1,2	0,499
APTT (sn)	34,5	5,0	29,0	33,0	42,5	29,1	4,7	26,1	27,6	39,5	0,018
Fibrinojen (mg/dL)	526,9	214,9	197,0	533,5	797,0	450,4	200,3	251,0	392,5	904,0	0,263
D-Dimer (mgFEU/mL)	0,3	0,1	0,1	0,2	0,5	1,1	1,4	0,2	0,6	4,5	0,028

Tablo 11 Çalışma Kapsamındaki Tüm Hastaların Favipiravir Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Laboratuvar Parametreleri

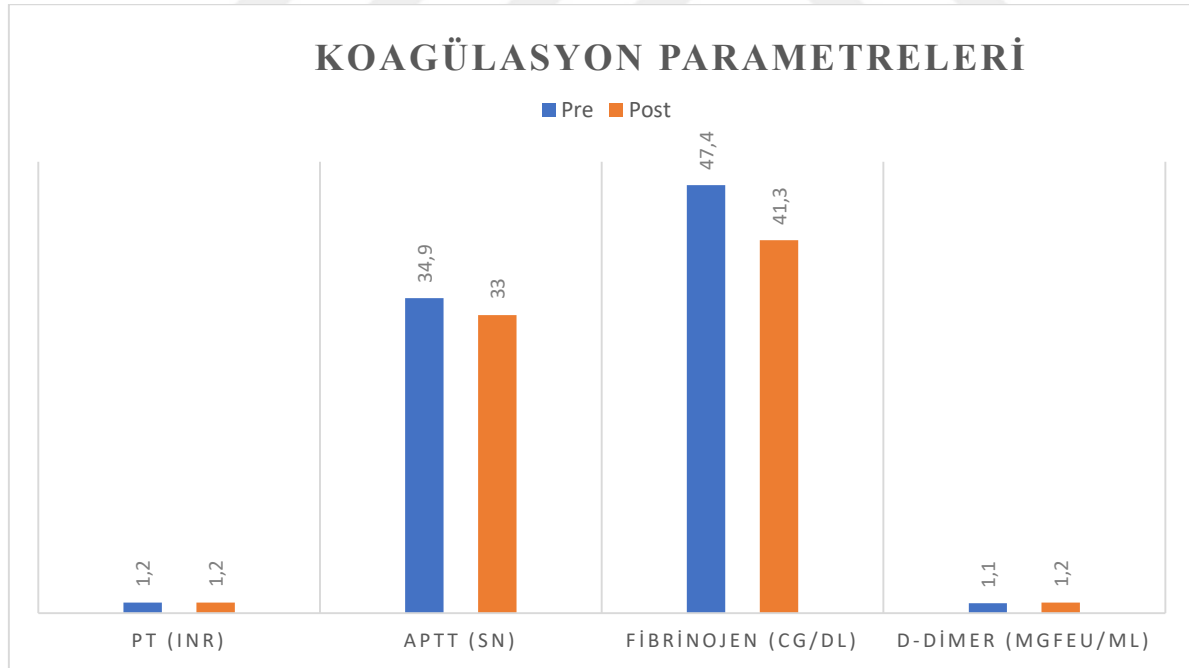
	PRE-FAV					POST-FAV					P değeri
	Ortalama	S.D.	Min.	Ortanca	Maks.	Ortalama	S.D.	Min.	Ortanca	Maks.	
WBC (10e3/uL)	8283,9	6105,4	270,0	6395,0	24750,0	9949,2	5858,5	250,0	8820,0	25440,0	0,005
NEU (10e3/uL)	6240,0	5428,9	20,0	4650,0	21510,0	7156,8	5166,4	20,0	5370,0	22070,0	0,050
LYM (10e3/uL)	1704,5	1906,7	240,0	1215,0	8700,0	2033,2	1225,5	230,0	1900,0	6300,0	0,010
PLT (10e3/uL)	217342,1	102319,7	44000,0	200000,0	443000,0	330289,5	192789,2	20000,0	306000,0	962000,0	<0,001
CRP (mg/L)	88,1	102,3	0,0	48,8	415,0	29,6	48,8	0,0	10,5	249,0	<0,001
PRC (ng/mL)	10,8	26,3	0,0	0,4	100,0	5,3	18,5	0,0	0,2	98,0	0,071
Ferritin (mg/L)	691,2	1462,8	23,0	312,0	7572,0	501,6	835,4	12,0	224,5	4310,0	0,424
Üre (mg/dL)	27,4	22,1	7,4	20,5	120,0	34,5	30,0	5,7	26,5	135,0	0,023
Ürik asit (mg/dL)	4,0	2,6	0,9	4,1	9,5	3,9	2,3	1,1	3,1	10,9	0,939
Creatinin (mg/dL)	0,6	0,4	0,1	0,6	2,4	0,6	0,5	0,0	0,5	2,7	0,025
ALT (IU/L)	42,2	83,9	7,2	18,3	462,0	62,1	85,3	7,0	32,5	443,0	0,015
AST (U/L)	77,9	211,1	11,0	31,5	1330,0	88,7	175,8	10,8	39,8	952,0	0,486
GGT (U/L)	41,2	51,4	6,7	26,0	287,0	84,9	124,9	10,0	37,5	490,0	0,007
ALP (U/L)	0,4	0,4	0,1	0,3	1,6	0,5	0,4	0,0	0,4	2,2	0,025
LDH (U/L)	63,5	8,7	43,0	64,0	77,3	64,4	7,0	50,0	66,5	76,0	0,669
Total Bilirubin (mg/dL)	36,7	6,3	24,0	37,5	49,0	35,5	6,4	24,0	37,5	46,3	0,137
Total Protein (g/L)	442,6	375,8	155,0	334,0	2257,0	466,5	454,7	129,0	333,0	2495,0	0,919
Albumin (g/L)	112,7	61,6	35,0	102,0	247,0	89,0	39,8	30,0	83,0	228,0	0,037
PT (INR)	1,2	0,2	0,9	1,1	1,8	1,2	0,5	0,9	1,1	3,4	0,362
APTT (sn)	34,9	9,1	21,9	32,5	64,7	33,0	15,3	16,0	28,5	92,0	0,014
Fibrinojen (mg/dL)	474,0	192,7	185,0	452,0	797,0	411,3	173,0	161,0	372,5	904,0	0,045
D-Dimer (mgFEU/mL)	1,1	1,2	0,1	0,6	4,8	1,2	1,1	0,1	0,7	4,5	0,484



Grafik 15 Favipiravir Öncesi Ve Sonrası Hematolojik Parametre Ortalamalarının Karşılaştırılması.



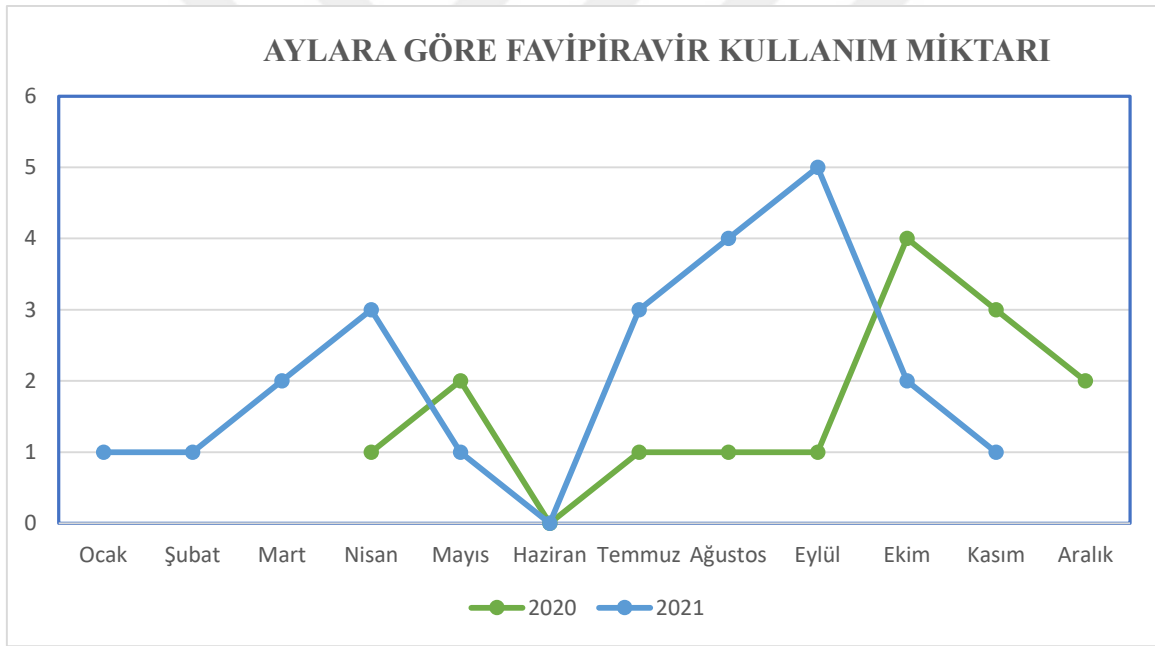
Grafik 16 Favipiravir Öncesi Ve Sonrası Biyokimyasal Parametre Ortalamalarının Karşılaştırılması.



Grafik 17 Favipiravir Öncesi Ve Sonrası Koagülasyon Parametre Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Tablo 12 Hastaların Görüntüleme Sonuçları

		ÇYBÜ 26 (%68.4)	SERVİS 12 (%31.6)	TOPLAM 38 (%100)
Akciğer Grafisi N (%)	<i>Unilateral</i>	11 (%42)	3 (%42)	14 (%36,8)
	<i>Bilateral</i>	15 (%58)	4 (%58)	19 (%50)
Toraks BT N (%)	Plevral mayi	2 (%16)	0 (%0)	2 (%5,2)
	Atelektazi	3 (%25)	0 (%0)	3 (%7,8)
	Buzlu cam	3 (%25)	5 (%55.5)	8 (%21)
	Pnömonik konsolidasyon	3 (%25)	0 (%0)	3 (%7,8)
	Covid ile uyumlu BT	1 (%9)	3 (%33.4)	4 (%10,5)
	Pnömotoraks	0 (%0)	1 (%11)	1 (%2,6)



Grafik 18; 2020 ve 2021 Yılları İçinde Aylara Göre Favipiravir Kullanımının Dağılımı

5. TARTIŞMA

Yeni tip koronavirüse karşı antiviral etkinliği ile bilinen ve pandemi süresince yaygın olarak kullanılan favipiravir, erişkin hastalarda etkinliği ve güvenilirliği konusunda yapılan bir dizi çalışma ile tıp literatüründe yerini almıştır. Ancak, çocuk hastalarda bu ilaçla ilgili yetersiz veri bulunmaktadır. Bu çalışma, özellikle ağır COVID-19 pnömonisi olan çocuk hastalarda favipiravirin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çocuk servisimizde ve çocuk yoğun bakım ünitemizde favipiravir tedavisi alan 50 hastanın 38'i, çalışma kriterlerine uygun olarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu çalışmanın ana hedefi, favipiravirin hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametreleri üzerindeki etkilerini incelemektir.

Hastaların yatış süreleri 2 ile 62 gün arasında değişmekte olup ortalama 10.8 ± 9.7 'dir. Favipiravir ile alakalı diğer çalışmalarda bakıldığında Al-khlafat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama hastane yatış süresi 5 gün iken (176), Cura Yayla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama hastane yatış süresi 10 gündür (177).

Hastalarımızda en sık görülen komorbidite %18.2 (n=7) ile nörolojik hastalıklardır. Ancak literatüre baktığımızda Shekerdemian ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada %73 ile respiratuar hastalıklar (45), Kalyanaraman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise %30 ile immun yetmezlik en sık görülen komorbidite olmuştur (182).

Hastaların geliş şikayetlerine bakıldığında; ateş en sık görülen semptom olarak karşımıza çıkmıştır. Öksürük ise 2. en sık görülen semptomdur. Garcia-Salido ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da en sık semptom ateş olup bunu öksürük takip etmiştir (183).

Hastaların %50'sinin akciğer radyografisinde bilateral tutulum, %21'inin toraks BT'sinde buzlu cam opasiteleri olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda toraks ultrasonografisi kullanılmamasına rağmen Denina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (128) toraks ultrasonografisinin toraks BT ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, toraks ultrasonografisinin daha az invazif bir yöntem olarak kullanılabilirliğini ve hastaların akciğer durumlarını değerlendirmede faydalı olabileceğini göstermektedir.

Çalışma kapsamında entübe edilen 7 hastanın favipiravir tedavisinin farklı günlerinde entübe edildiği göze çarpmaktadır. Bu veriler, hastaların tedavi sürecinde entübasyon ihtiyacının farklı zamanlarda ortaya çıkabileceğini göstermektedir ve bu durumun tedavi planlaması açısından dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Pediyatrik popülasyonda favipiravir uygulaması, daha yüksek ADR (İlaç Yan Etkisi) görülme riski ile invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve mortalite üzerinde olumlu bir etki göstermemektedir (185). Ayrıca kemik iliği baskılanması, karaciğer transaminazlarının artışı ve elektrolit anormallliği gibi diğer yan etkilerde önemli bir artış gözlenmemiştir (185). Çalışmamızda da favipiravir uygulamasıyla nefrotoksisite gözlenmemiştir. Favipiravir, doz ayarlaması gerektirmeksizin böbrek fonksiyonu azalmış pediatrik SARS-CoV-2 hastaları için uygun bir tedavi seçeneği olabilir (186).

Favipiravir kullanımının Mart 2020 ile Kasım 2021 arasındaki aylara göre dağılımını incelediğimizde; özellikle haziran ayında, hem 2020 hem de 2021 yıllarında favipiravir kullanımının tamamen durduğu görülmüştür. Bu dönemdeki ilaç kullanımının sıfır olması, belli bir dönemde pandemi durumunun daha stabil hale geldiğini veya tedavi yöntemlerinin değiştiğine işaret edebilir. Ayrıca, dikkat çeken bir diğer bulgu, favipiravir kullanımının en yoğun olduğu ayın eylül olduğudur. Bu, pandeminin belirli dönemlerinde artan vaka sayıları ve tedavi ihtiyacıyla ilişkilendirilebilir. Eylül ayının özellikle yoğun bir dönem olduğunu ve hastaların bu ilaca daha fazla ihtiyaç duyduğunu gösteren bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Ek olarak favipiravirin 2020 ve 2021 yıllarında aylara göre dağılım eğrilerinde bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu, favipiravir kullanımının belirli bir mevsimsel paterne sahip olabileceğini düşündürülebilir ve eğriler arasındaki bu korelasyon daha fazla araştırma gerektiren bir konu olabilir.

Hastaların geriye dönük verileri incelendiğinde bazı hastalarda bazı parametrelerin eksik oluşu, elde edilen parametrelerin homojen dağılım göstermemesi, favipiravir sonrası alınan tetkiklerin ilaç bitimini takip eden standart bir günde değil 10 gün içinde alınması, çalışmamızın tek merkezli olmasından kaynaklı verilerin sınırlı olması çalışmamızın kısıtlılıklarını teşkil eder. Ayrıca çocuk yoğun bakım ünitemizde ve çocuk servisimizde COVID-19'a bağlı ağır pnömoni tanılı olup favipiravir uygulanmayan hasta olmaması nedeniyle kontrol grubu oluşturulamamıştır. Bu nedenle favipiravirin etkinliği kısmi olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Araştırmamız, COVID-19'a bağlı ciddi pnömoni tanısı almış çocuk yoğun bakım ünitesi ve çocuk servisinde yatan hastalarda favipiravir uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Favipiravir sonrası CRP (C-reaktif protein) değerlerinde enfektif süreçlerde yaygın olarak kabul edilen bir prognostik belirteç olarak kabul edilen bir düşüş gözlenmiştir. Hematolojik parametrelerdeki artışlar, favipiravirin kemik iliği baskılanmasına yol açmadığını göstermiştir. Ayrıca, favipiravir uygulamasının ardından nefrotoksisite gözlenmemiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde ciddi bir bozulma gözlenmemiş olup, sadece alanin aminotransferaz seviyelerinde favipiravir kullanan hastalarda anlamlı bir artış saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Chen N., et. al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: pp. 507-513.
2. Wang D., et. al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: pp. 1061-1069.
3. Wu Z., McGoogan J.M.: 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: pp. 1239-1242.
4. Yang X., et. al.: Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: pp. 475-481.
5. <https://covid19.who.int/>.
6. Atri D., et. al.: COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5: pp. 518-536.
7. Lu R., et. al.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: pp. 565-574.
8. Lau S.K.P., et. al.: Possible bat origin of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: pp. 1542-1547.
9. Zhang H., et. al.: Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 172: pp. 629-632.
10. Hoffmann M., et. al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: pp. 271-280. e8.
11. Hamming I., et. al.: Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: pp. 631-637.
12. Xu H., et. al.: High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020; 12: pp. 8.
- 12.a. Monica Fung MD, Jennifer M. Babik MD, PHD; John S. Munger MD, and David A., Kaufman MD. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 46a, 620-633.e8
13. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020; 92 (6), 602-11.
14. Chan J.F.W., et. al.: Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71: pp. 2139-2149.
15. Wang Y., et. al.: Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Global Health* 2020; 5:
16. Klompas M., Baker M.A., Rhee C.: Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA* 2020; Epub ahead of print.
17. Stadnytskyi V., Bax C.E., Bax A, Anfinrud P.: The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: pp. 11875-11877.
18. van Doremalen N., et. al.: Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: pp. 1564-1567.
19. Liu Y., et. al.: Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020; 582: pp. 557-560.
20. Bourouiba L.: Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA Insights* 2020; Epub ahead of

print.

21. Nardell E.A., Nathavitharana R.R.: Airborne spread of SARS-CoV-2 and a potential role for air disinfection. *JAMA* 2020; 324: pp. 141.
22. Wong S.C.Y., et. al.: Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020; 105: pp. 119-127.
23. Hamner L., et. al.: High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice: Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: pp. 606-610.
24. Ong S.W.X., 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: pp. 1610-1613.
25. Guo Z.D., et. al.: Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: pp. 1583-1591.
26. 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: pp. 246-251.
27. Chen L., Lou J., Bai Y., Wang M.: COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: pp. 790.
28. Zheng S., et. al.: Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: pp. m1443.
29. Wang W., et. al.: Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; Epub ahead of print.
30. He X., et. al.: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: pp. 672-675.
31. Xiao A.T., Tong Y.X., Zhang S.: Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71: pp. 2249-2251.
32. Liu Y., et. al.: Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: pp. 656-657. View In ArticleCross Ref.
33. Wölfel R., et. al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: pp. 465-469.
34. Cheng H.Y., et. al.: Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020; 180: pp. 1156-1163.
35. Arons M.M., et. al.: Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med* 2020; 382: pp. 2081-2090.
36. Pollán M., et. al.: Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396: pp. 535-544.
37. World Health Organization : WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>.
38. Dong E., Du H., Gardner L.: An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: pp. 533-534.
39. Huang C., et. al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: pp. 497-506.
40. Guan W.J., et. al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: pp. 1708-1720.
41. Zhou F., et. al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: pp. 1054-1062.

42. United States Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> (Accessed on February 22, 2023).
43. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Feb 13;10(1):34-48. doi: 10.1093/jpids/piaa115. PMID: 32918548; PMCID: PMC7543452.
44. Wanga V, Gerdes ME, Shi DS, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Children and Adolescents Aged <18 Years Hospitalized with COVID-19 - Six Hospitals, United States, July-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Dec 31;70(5152):1766-1772. doi: 10.15585/mmwr.mm705152a3. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Feb 04;71(5):185. PMID: 34968374; PMCID: PMC8736272.
45. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al; International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):868-873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948. PMID: 32392288; PMCID: PMC7489842.
46. Williams N, Radia T, Harman K, et al. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar;180(3):689-697. doi: 10.1007/s00431-020-03801-6. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914200; PMCID: PMC7483054.
47. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 2022 Jan 1;149(1):e2021053418. doi: 10.1542/peds.2021-053418. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34935038; PMCID: PMC9213563.
48. Drouin O, Hepburn CM, Farrar DS, et al; Canadian Paediatric Surveillance Program COVID-19 Study Team. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020. *CMAJ*. 2021 Sep 27;193(38):E1483-E1493. doi: 10.1503/cmaj.210053. PMID: 34580141; PMCID: PMC8486480.
49. Heilbronner C, Berteloot L, Tremolieres P, et al. Patients with sickle cell disease and suspected COVID-19 in a paediatric intensive care unit. *Br J Haematol* 2020; 190:e21.
50. Preston LE, Chevinsky JR, Kompaniyets L, et al. Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e215298.
51. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, et al. COVID-19 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020.
52. Sengler C, Eulert S, Minden K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infections in children and adolescents with rheumatic musculoskeletal diseases: data from the National Paediatric Rheumatology Database in Germany. *RMD Open* 2021; 7.
53. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, et al. COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. *Pediatr Nephrol* 2022; 37:757.
54. Calvo C, Udaondo C, Rheumatic Diseases EPICO-AEP Working Group. COVID-19 in Children With Rheumatic Diseases in the Spanish National Cohort EPICO-AEP. *J Rheumatol* 2021; 48:1190.
55. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. *Lancet Oncol* 2021; 22:1416.

56. Haeusler GM, Ammann RA, Carlesse F, et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or after haematopoietic stem cell transplant: An analysis of 131 patients. *Eur J Cancer* 2021; 159:78.
57. Millen GC, Arnold R, Cazier JB, et al. COVID-19 in children with haematological malignancies. *Arch Dis Child* 2022; 107:186.
58. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593339; PMCID: PMC7316447.
59. Newman AM, Jhaveri R, Patel AB, et al. Trisomy 21 and Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients. *J Pediatr* 2021; 228:294.
60. Ku JH, Levin MJ, Luo Y, et al. Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 Disease in Individuals With Down Syndrome: A Matched Cohort Study From a Large, Integrated Health Care System. *J Infect Dis* 2022; 226:757.
61. Wallace B, Chang D, Woodworth K, et al. Illness severity indicators in newborns by COVID-19 status in the United States, March-December 2020. *J Perinatol* 2022; 42:446.
62. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol* 2020; 55:3595.
63. Butt AA, Dargham SR, Loka S, et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin Infect Dis* 2022; 75:e361.
64. Mason R.J.: Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020; 55: pp. 2000607.
65. Zou L., et. al.: SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: pp. 1177-1179.
66. Hui K.P.Y., et. al.: Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020; 8: pp. 687-695.
67. Abassi Z., Knaney Y., Karam T., Heyman S.N.: The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe?. *Front Immunol* 2020; 11: pp. 1312.
68. Channappanavar R., et. al.: Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol (Baltimore, Md. 1950)* 2017; 198: pp. 4046-4053.
69. Acharya D., Liu G., Gack M.U.: Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: pp. 397-398.
70. Channappanavar R., et. al.: Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19: pp. 181-193.
71. Zhou Z., et. al.: Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe* 2020; 27: pp. 883-890. e2.
72. Park A., Iwasaki A.: Type I and type III interferons: induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020; 27: pp. 870-878.
73. England J.T., et. al.: Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2020; pp. 100707.
74. Mangalmurti N., Hunter C.A.: Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity* 2020; 53: pp. 19-25.
75. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P.: COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: pp. 389-391.
76. Samavati L., Uhal B.D.: ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: pp. 317.
77. Gheblawi M., et. al.: Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and

regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020; 126: pp. 1456-1474.

78. Gaertner F., Massberg S.: Blood coagulation in immunothrombosis: at the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol* 2016; 28: pp. 561-569.

79. Lam L.M., et. al.: Erythrocytes reveal complement activation in patients with COVID-19.2020.medRxiv. 20104398.

80. Zuo Y., et. al.: Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; Epub ahead of print.

81. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.

82. Irfan O, Muttalib F, Tang K, et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021; 106:440.

83. Tseng FH, Yeh SH, Basiago K, et al. Is Acute Solid Food Aversion a Proxy for COVID-19-Related Olfactory and Gustatory Dysfunction? *Pediatrics* 2021.

84. Greenan-Barrett J, Ciurtin C. COVID-19 in Immunocompromised Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41:e424.

85. Venn AMR, Schmidt JM, Mullan PC. Pediatric croup with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021; 43:287.e1.

86. Tunç EM, Koid Jia Shin C, Usoro E, et al. Croup during the Coronavirus Disease 2019 Omicron Variant Surge. *J Pediatr* 2022; 247:147.

87. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:843.

88. Moradveisi B, Ataee P, Ghaffarieh A, et al. Diarrhea as a Presenting Symptom of Coronavirus Disease 2019 in Children. *Adv Biomed Res* 2020; 9:35.

89. Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in Pediatric Patients With COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10:57.

90. Perez A, Kogan-Liberman D, Sheflin-Findling S, et al. Presentation of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 Infection as Cholestatic Jaundice in Two Healthy Adolescents. *J Pediatr* 2020; 226:278.

91. Brisca G, Mallamaci M, Tardini G, et al. SARS-CoV-2 Infection May Present as Acute Hepatitis in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40:e214.

92. 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.

93. Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, et al. Prevalence and Risk Factors of Neurologic Manifestations in Hospitalized Children Diagnosed with Acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *Pediatr Neurol* 2022; 128:33.

94. LaRovere KL, Poussaint TY, Young CC, et al. Changes in Distribution of Severe Neurologic Involvement in US Pediatric Inpatients With COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in 2021 vs 2020. *JAMA Neurol* 2023; 80:91.

95. Iijima H, Kubota M, Ogimi C. Change in Seizure Incidence in Febrile Children With COVID-19 in the Era of Omicron Variant of Concern. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022; 11:514.

96. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183:71.

97. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212.

98. 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.
99. Dimopoulou D, Spyridis N, Dasoula F, et al. Pericarditis as the Main Clinical Manifestation of COVID-19 in Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40:e197.
 100. Wu L, O’Kane AM, Peng H, et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol* 2020; 178:114114.
 101. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4:e28.
 102. Raina R, Mawby I, Chakraborty R, et al. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data. *PLoS One* 2022; 17:e0266737.
 103. Akin IM, Kanburoglu MK, Tayman C, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late-onset COVID-19: 1-year data of Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr* 2022; 181:1933.
 104. Ng KF, Bandi S, Bird PW, Wei-Tze Tang J. COVID-19 in Neonates and Infants: Progression and Recovery. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:e140.
 105. Leibowitz J, Krief W, Barone S, et al. Comparison of Clinical and Epidemiologic Characteristics of Young Febrile Infants with and without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection. *J Pediatr* 2021; 229:41.
 106. Scottoni F, Giobbe GG, Zambaiti E, et al. Intussusception and COVID-19 in Infants: Evidence for an Etiopathologic Correlation. *Pediatrics* 2022; 149.
 107. Grimaud E, Challiol M, Guilbaud C, et al. Delayed acute bronchiolitis in infants hospitalized for COVID-19. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55:2211.
 108. André MC, Pätzug K, Bielicki J, et al. Can SARS-CoV-2 cause life-threatening bronchiolitis in infants? *Pediatr Pulmonol* 2020; 55:2842.
 109. Krajcar N, Marić LS, Roglić S, Tešović G. Among Young Infants With Uncomplicated COVID-19: Should We Broaden Diagnostic Tests for Infectious Causes of Apnea? *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41:e301.
 110. Vanhems P, Endtz H, Dananché C, et al. Comparison of the Clinical Features of SARS-CoV-2, Other Coronavirus and Influenza Infections in Infants Less Than 1-Year-Old. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:e157.
 111. Boly TJ, Reyes-Hernandez ME, Daniels EC, et al. Hyperglycemia and Cytopenias as Signs of SARS-CoV-2 Delta Variant Infection in Preterm Infants. *Pediatrics* 2022; 149.
 112. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, et al. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics* 2022; 149.
 113. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5:708.
 114. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1757.
 115. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1> (Accessed on February 21, 2023).
 116. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40:e482.
 117. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A, et al. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2022; 181:3995.

118. Bygdell M, Kindblom JM, Martikainen J, et al. Incidence and Characteristics in Children with Post-COVID-19 Condition in Sweden. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2324246.
119. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2223253.
120. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA* 2021.
121. Borch L, Holm M, Knudsen M, et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr* 2022; 181:1597.
122. Drogalis-Kim D, Kramer C, Duran S. Ongoing Dizziness Following Acute COVID-19 Infection: A Single Center Pediatric Case Series. *Pediatrics* 2022; 150.
123. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:993.
124. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63:706.
125. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2020; 50:1217.
126. Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, et al. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56:252.
127. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol* 2021; 51:231.
128. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, et al. Lung Ultrasound in Children With COVID-19. *Pediatrics* 2020; 146.
129. Wald ER, Schmit KM, Gusland DY. A Pediatric Infectious Disease Perspective on COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021; 72:1660.
130. Ristagno EH, Bryant KA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Children: Adding Another Piece to the Puzzle. *Clin Infect Dis* 2021; 72:2218.
131. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html (Accessed on October 06, 2022).
132. American Academy of Pediatrics. Critical Updates on COVID-19. COVID-19 Interim Guidance. COVID-19 Testing Guidance. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-testing-guidance/> (Accessed on January 12, 2023).
133. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. covid19treatmentguidelines.nih.gov/ (Accessed on March 06, 2023).
134. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 24:100433.
135. Raissaki M, Shelmerdine SC, Damasio MB, et al. Management strategies for children with COVID-19: ESPR practical recommendations. *Pediatr Radiol* 2020; 50:1313.
136. Caro-Dominguez P, Shelmerdine SC, Toso S, et al. Thoracic imaging of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a series of 91 cases. *Pediatr Radiol* 2020; 50:1354.
137. Larson DT, Sherner JH, Gallagher KM, et al. Clinical Outcomes of Coronavirus Disease 2019 With Evidence-based Supportive Care. *Clin Infect Dis* 2022; 74:133.
138. Calderon M, Gysin G, Gujjar A, et al. Bacterial co-infection and antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2023; 23:14.

139. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020; 18:3099.
140. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117:6771.
141. US FDA product information Veklury (remdesivir) injection. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised September, 2022. US National Library of Medicine. Available online at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214787s014lbl.pdf (Accessed on October 20, 2022).
142. Sanchez-Codez MI, Rodriguez-Gonzalez M, Gutierrez-Rosa I. Severe sinus bradycardia associated with Remdesivir in a child with severe SARS-CoV-2 infection. *Eur J Pediatr* 2021; 180:1627.
143. Rubin R. Baricitinib Is First Approved COVID-19 Immunomodulatory Treatment. *JAMA* 2022; 327:2281.
144. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for molnupiravir. <https://www.fda.gov/media/155054/download> (Accessed on February 23, 2023).
145. Perez J, Roustit M, Lepelley M, et al. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic. *Ann Intern Med* 2021; 174:878.
146. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396:1345.
147. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, et al. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9:716.
148. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. September 2, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (Accessed on September 04, 2020).
149. Randomized evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) study protocol. <https://www.recoverytrial.net/> (Accessed on September 15, 2020).
150. Actemra (tocilizumab) injection. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised December 2022. Available online at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125472s049lbl.pdf (Accessed on January 09, 2023).
151. Teoh Z, Danziger-Isakov L, Courter JD, et al. Tocilizumab for Treatment of Children and Young Adults With Severe Acute COVID-19: Experience at a Quaternary-care Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42:119.
152. Fact sheet for healthcare providers. Emergency use authorization for actemra (tocilizumab). <https://www.fda.gov/media/150321/download> (Accessed on January 09, 2023).
153. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. Covid-19: a remote assessment in primary care. *BMJ* 2020; 368:m1182.
154. 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.* 2017;93(7):449-463. doi: 10.2183/pjab.93.027. [Article].
155. de Farias ST, Dos Santos Junior AP, Rego TG, Jose MV: Origin and Evolution of RNA-Dependent RNA Polymerase. *Front Genet.* 2017 Sep 20;8:125. doi: 10.3389/fgene.2017.00125. eCollection 2017.
156. Hayden FG, Shindo N: Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development.

- Curr Opin Infect Dis. 2019 Apr;32(2):176-186. doi: 10.1097/QCO.0000000000000532.
157. Nagata T, Lefor AK, Hasegawa M, Ishii M. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep.* 2015 Feb;9(1):79-81. doi: 10.1017/dmp.2014.151. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25544306.
 158. SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Çocuk Hasta Yönetimi Ve Tedavi Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 6 Ocak 2022, Ankara.
 159. Venkataraman S, Prasad BVLS, Selvarajan R. RNA Dependent RNA Polymerases: Insights from Structure, Function and Evolution. *Viruses.* 2018 Feb 10;10(2):76. doi: 10.3390/v10020076. PMID: 29439438; PMCID: PMC5850383.
 160. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Avigan (favipiravir) Review Report. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. March 4, 2014.
 - 160.a. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir>
 161. Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, et al; JIKI study group. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Feb 23;11(2):e0005389. doi: 10.1371/journal.pntd.0005389. PMID: 28231247; PMCID: PMC5340401.
 162. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Aug;55(8):907-23. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1. PMID: 26798032; PMCID: PMC5680399.
 163. Wang, Y. et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz656> [e-pub ahead of print].
 164. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018 May;153:85-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29524445.
 165. Tiris G, Gazioglu I, Furton KG, et al. Fabric phase sorptive extraction combined with high performance liquid chromatography for the determination of favipiravir in human plasma and breast milk. *J Pharm Biomed Anal.* 2023 Jan 20;223:115131. doi: 10.1016/j.jpba.2022.115131. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36395627.
 166. Karabayır N, Öçal Doğan Ö, Canbeyli G. Use of Favipiravir in Lactating Mother With COVID-19. *Turk Arch Pediatr.* 2021 Sep;56(5):533-534. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21117. PMID: 35110126; PMCID: PMC8849531.
 167. Wang, D.C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. [e-pub ahead of print].
 168. Guan, W.C. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. [e-pub ahead of print].
 169. Zhao, Y. et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 80, 1076–1085 (2015).
 170. Obach, R.S., Huynh, P., Allen, M.C. & Beedham, C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 44, 7–19 (2004).
 171. Rochat, B., Kosel, M., Boss, G., et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem. Pharmacol.* 56, 15–23 (1998).
 172. Lake, B.G., Ball, S.E., Kao, J., Renwick, A.B., Price, R.J. & Scatina, J.A. Metabolism of zaleplon by human liver: evidence for involvement of aldehyde oxidase. *Xenobiotica* 32, 835–847 (2002).

173. Clarke, S.E., Harrell, A.W. & Chenery, R.J. Role of aldehyde oxidase in the in vitro conversion of famciclovir to penciclovir in human liver. *Drug Metab. Dispos.* 23, 251–254 (1995).
174. Manevski, N., King, L., Pitt, W.R., Lecomte, F. & Toselli, F. Metabolism by aldehyde oxidase: drug design and complementary approaches to challenges in drug discovery. *J. Med. Chem.* 62, 10955–10994 (2019).
175. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Report on the Deliberation Results [Internet] <https://www.pmda.go.jp/files/00021_0319.pdf> (2014).
176. Al-Khlaifat AM, Al Quraan AM, Nimri AF, et al. Factors Influencing the Length of Hospital Stay Among Pediatric COVID-19 Patients at Queen Rania Al Abdullah Hospital for Children: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023 Feb 14;15(2):e35000. doi: 10.7759/cureus.35000. PMID: 36949998; PMCID: PMC10027108.
177. Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020 Oct 23;37(6):341–347. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.7.52. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865382; PMCID: PMC7590545.
178. Bal ZS, Can FK, Yazici P, et al. The evaluation of safety and efficacy of colistin use in pediatric intensive care unit: Results from two reference hospitals and review of literature. *Journal of infection and chemotherapy* 2018;24(5):370–375.
179. Karli A, Paksu MS, Karadag A, et al. Colistin use in pediatric intensive care unit for severe nosocomial infections: experience of an university hospital. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2013;12(1):1–7.
180. Paksu MS, Paksu S, Karadag A, Sensoy G, Asilioglu N, Yildizdas D, et al. Old agent, new experience: colistin use in the paediatric intensive care unit—a multicentre study. *International journal of antimicrobial agents* 2012;40(2):140–144.
181. Karbuz A, Özdemir H, Yaman A, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *The Pediatric infectious disease journal* 2014;33(1):e19–e24.
182. Kalyanaraman M, Anderson MR. COVID-19 in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2022 Jun;69(3):547–571. doi: 10.1016/j.pcl.2022.01.013. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35667761; PMCID: PMC8808705.
183. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, et al; Spanish Pediatric Intensive Care Society working group on SARS-CoV-2 infection. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020 Nov 26;24(1):666. doi: 10.1186/s13054-020-03332-4. PMID: 33243303; PMCID: PMC7689392.
184. Rafiei Tabatabaei S, Moradi O, Karimi A, et al. A Single-Centered Cohort Study on Favipiravir Safety and Efficacy in Pediatric Patients with COVID-19. *Iran J Pharm Res.* 2022 May 17;21(1):e127034. doi: 10.5812/ijpr-127034. PMID: 36710991; PMCID: PMC9872546.
185. Ozsürekcı Y, Oygur PD, Gürlevik SL, et al. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe? *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov;36(11):3771–3776. doi: 10.1007/s00467-021-05111-x. Epub 2021 May 22. PMID: 34021797; PMCID: PMC8140325.

