

COVID-19'UN ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA İZLEMİ

MONITORING OF COVID19 IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Nagehan ASLAN¹, Erhan BERK²

¹Malatya Turgut Özal Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

²Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Cite this article as: Aslan N, Berk E. Monitoring of COVID19 in Pediatric Intensive Care Unit. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):177-187.

Öz

Çocuklarda COVID19 heterojen bir klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Çin'in Wuhan kentinde bildirilen ilk ciddi çocukluk çağı enfeksiyonu vakası, gastrointestinal semptomlarla başlayıp belirgin solunum belirtileri göstermemiş, ancak hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerlemiştir. Solunum sistemi tutulumu hafif üst solunum yolu bulgularından ağır akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar değişkenlik gösterebilir. Ayrıca Nisan 2020'nin sonlarına doğru önce İngiltere ve İtalya sonrasında pek çok ülkeden çocuklarda COVID19 ilişkili bir multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) geliştiği bildirilmiştir. COVID19'a bağlı olarak çocuklarda gelişen MIS-C, COVID19 ile ilişkili nadir ancak ciddi bir durumdur. MIS-C'nin kazanılmış bağışıklığın anormal gelişimi ile enfeksiyöz bir bağışıklık reaksiyonu mu yoksa yeni bir hastalık mı olduğu bilinmemektedir. MIS-C'nin klinik özellikleri Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer olabilir. Bunlar arasında sürekli ateş, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, döküntü, miyokardit ve artmış inflamasyonla ilişkili laboratuvar bulguları bulunur; solunum semptomları her olguda olmayabilir. COVID19 ilişkili septik şok, akut akciğer hasarı, mekanik ventilasyon gereksinimi, ekstrakorporeal solunum ve / veya dolaşım desteği ihtiyacı, akut renal hasar, ağır MIS-C, Kawasaki hastalığı gibi kritik çocuk hastaların çocuk yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gerekmektedir. Biz bu bölümde farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilen kritik COVID19 çocuk hastaların çocuk yoğun bakımdaki takip ve tedavisini güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirmeyi planladık.

Anahtar Kelimeler: Çocuk yoğun bakım, COVID19, pandemi

Abstract

COVID19 in children may present with a heterogeneous clinical picture. The first serious childhood infection reported in Wuhan, China, started with gastrointestinal symptoms and did not show obvious respiratory symptoms, but quickly progressed to acute respiratory distress syndrome. Respiratory system involvement varies from mild upper respiratory tract symptoms to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). In addition, it has been reported that a multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID19 developed in children from England and Italy and then from many countries towards the end of April 2020. MIS-C, which develops in children due to COVID19, is a rare but serious condition. It is not known whether MIS-C is an infectious immune reaction or a new disease with abnormal development of acquired immunity. The clinical features of MIS-C may be similar to Kawasaki disease and toxic shock syndrome. These include laboratory findings associated with persistent fever, hypotension, gastrointestinal symptoms, rash, myocarditis, and increased inflammation; respiratory symptoms may not be present in all cases. Critical pediatric patients such as COVID19-associated septic shock, acute lung injury, need for mechanical ventilation, extracorporeal respiratory and / or circulatory support, acute renal damage, severe MIS-C, Kawasaki disease need to be followed up and treated in the pediatric intensive care unit. In

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: nagehan_aslan@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.04.2021

ORCID IDs of the authors: N.A. 0000-0002-6140-8873; E.B. 0000-0002-7144-6320

this section, we planned to review the follow-up and treatment of critical COVID19 pediatric patients who may present with different clinical presentations in the pediatric intensive care unit in the light of current literature information. COVID19 in children may present with a heterogeneous clinical picture. The first serious childhood infection reported in Wuhan, China, started with gastrointestinal symptoms and did not show obvious respiratory symptoms, but quickly progressed to acute respiratory distress syndrome. Respiratory system involvement varies from mild upper respiratory tract symptoms to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). In addition, it has been reported that a multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID19 developed in children from England and Italy and then from many countries towards the end of April 2020. MIS-C, which develops in children due to COVID19, is a rare but serious condition. It is not known whether MIS-C is an infectious immune reaction or a new disease with abnormal de-

velopment of acquired immunity. The clinical features of MIS-C may be similar to Kawasaki disease and toxic shock syndrome. These include laboratory findings associated with persistent fever, hypotension, gastrointestinal symptoms, rash, myocarditis, and increased inflammation; respiratory symptoms may not be present in all cases. Critical pediatric patients such as COVID19-associated septic shock, acute lung injury, need for mechanical ventilation, extracorporeal respiratory and / or circulatory support, acute renal damage, severe MIS-C, Kawasaki disease need to be followed up and treated in the pediatric intensive care unit. In this section, we planned to review the follow-up and treatment of critical COVID19 pediatric patients who may present with different clinical presentations in the pediatric intensive care unit in the light of current literature information.

Keywords: Pediatric intensive care, COVID19, pandemic

Giriş

COVID19 pandemisinin erken döneminde çocukların salgından daha az etkilendiği fikri mevcut iken ilerleyen dönemde literatüre sunulan çocuk vaka serilerindeki artışla birlikte şiddeti ve ölüm oranları daha az olmakla birlikte çocukların da erişkinler kadar SARS-CoV2 ile enfekte olabildikleri görülmüştür. Hastalığın çocuklarda daha hafif seyretmesi konusunda ise virüsün hücreye bağlandığı reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör sayısının çocuklarda az olması, çocukların bağışıklık sisteminin tam olgulanmamış olması nedeniyle sitokin fırtınasının daha hafif olması ve çocukların sık viral enfeksiyon geçirmesine bağlı gelişen antikörlerin çapraz reaksiyonla koruyucu olması gibi çeşitli teoriler mevcuttur (1,2).

Çocuklarda COVID19 heterojen bir klinik tablo ile ortaya çıkabilmektedir. Çin'in Wuhan kentinde bildirilen ilk ciddi çocukluk çağı enfeksiyonu vakası, belirgin solunum belirtileri göstermeksizin gastrointestinal semptomlarla başlamış, ancak hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerlemiştir. Solunum sistemi tutulumu hafif üst solunum yolu bulgularından ağır ARDS'ye kadar değişkenlik gösterebilir. Ayrıca Nisan 2020'nin sonlarına doğru önce İngiltere ve İtalya sonrasında pek çok ülkeden çocuklarda COVID19 ilişkili bir multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) geliştiği bildirilmiştir. COVID19'a bağlı olarak çocuklarda geli-

şen MIS-C, COVID19 ile ilişkili nadir ancak ciddi bir klinik durumdur. MIS-C'nin kazanılmış bağışıklığın anormal gelişimi ile enfeksiyöz bir bağışıklık reaksiyonu mu yoksa yeni bir hastalık mı olduğu bilinmemektedir. MIS-C'nin klinik özellikleri Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer olabilir. Klinik bulgular arasında sürekli ateş, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, döküntü, miyokardit ve artmış inflamasyonla ilişkili laboratuvar bulguları bulunur; solunum semptomları her olguda olmayabilir (3,4).

COVID19 ilişkili septik şok, akut akciğer hasarı, mekanik ventilasyon gereksinimi, ekstrakorporeal solunum ve/veya dolaşım desteği ihtiyacı, akut renal hasar, ağır MIS-C, Kawasaki hastalığı gibi kritik çocuk hastaların çocuk yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gerekmektedir. Yetişkin hastalarda yoğun bakım ihtiyacı %5 olarak bildirilirken çocuk hastalarda yoğun bakım gereksinimi oranları tam olarak bilinmemekle birlikte önceki çalışmalarda bildirilen oranlar %1,3 ile %28,2 arasında değişmektedir. Çin'den bildirilen ve 2143 vaka ile yayınlanmış en geniş pediatrik serideki çocuklardan sadece 13'ü (%0,6) ARDS veya çoklu organ yetmezliğine ilerlemiştir. Wuhan Children's Hospital'dan bildirilen 1391 çocuk hastayı içeren seride, sadece 3 çocukta yoğun bakım gereksinimi olmuştur. New York şehrindeki 9 çocuk yoğun bakım ünitesine yatan 70 çocuk hastayı değerlendiren bir seride hastaların %17'sinde ciddi sepsis, %30'unda ARDS, %20'sinde inotrop ihtiyacı, %12,9'unda akut renal hasar gelişmiş ve 2 hastada mortalite bildirilmiştir (5-7). Biz

bu bölümde farklı klinik tablolar ile prezente olabilen kritik COVID19 çocuk hastaların çocuk yoğun bakım-daki takip ve tedavisini güncel literatür bilgileri ışığında derlemeyi planladık.

Aerosol Oluşturan İşlemler ve Çocuk Yoğun Bakım Ekibi İçin Kişisel Koruyucu Önlemler

Aerosol oluşturan işlemler (Tablo 1) virüsün yayılmasını ve bulaşmayı artırma riski taşımaktadır. Mümkün olduğunca bu işlemlerden kaçınılmalı, eğer işlem mutlaka uygulanacaksa, aerosol yayılımını en aza indirecek şekilde önlem alınmalı ve tam kişisel koruyucu ekipman (KKE) giyerek yapılmalıdır. İşlem sonrası odanın temizlenmesi ve havalandırılmasına dikkat edilmelidir. İnhaler ilaçların nebulizatör ile değil, aero-chamber ya da ölçülü doz inhaler ile verilmesi aerosol oluşumunu azaltmak için düşünülebilir (8).

Kişisel koruyucu ekipman N95, FFP2 ve eşdeğerleri maske, tulum, çift kat eldiven, güvenli gözlük veya yüz koruyucu siperlikten oluşmaktadır. COVID19 şüpheli hastada tek sefer veya tekrarlayan nazal sürüntülerde RT-PCR negatif gelmesi COVID19 tanısını dışlamaz. Bu nedenle şüpheli COVID19 hastaları ile de ilgilenen sağlık çalışanları mutlaka KKE kullanımı konusunda eğitilmeli ve tam KKE giyilmelidir. Özellikle COVID19 pozitif hastanın havayolu yönetimi ile ilgili simülasyon eğitimleri yapılmalıdır. Bu N95, FFP2 ve eşdeğerleri maskeler üzerine cerrahi maske takılarak daha uzun süre kullanım mümkün olabilir. Özellikle aerosol oluşturan prosedürler yüksek riskli girişimlerdir ve mümkün olduğunca en aza indirilmelidir (8,9).

Solunum Yetmezliği ve Tedavisi

COVID19'a bağlı akciğer tutulumu olan hastalarda solunum yetmezliğinin boyutuna göre değişik düzeylerde oksijen ihtiyacı olmaktadır. New York'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmada çocuk yoğun bakıma kabul edilen hastaların %70'inde oksijen desteğine

gerek duyulmuş, bunların %20'sine noninvaziv mekanik ventilasyon (NİV), %28,6'sına invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulandığı bildirilmiştir. Oksijen tercihen rezervuarlı oksijen maskesi ile uygulanmalıdır. Eğer rezervuarlı oksijen maskesi yetersiz kalırsa seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği olgularında yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT) ve NİV desteği uygulanabilir. Ancak bu noninvaziv yöntemler uygulanırken gecikmiş entübasyondan kaçınmak önemlidir. COVID19 ilişkili pediatrik ARDS (PARDS) yönetiminde Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) önerileri geçerlidir.

Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi ve Noninvaziv Ventilasyon

Basit oksijen tedavisi ile düzelmeyen hastalarda YANKOT ve NİV uygulanabilir. Viral enfeksiyon durumlarında YANKOT'un damlacık yoluyla bulaşı artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Bu yöntemler uygulanacaksa ideali negatif basınçlı odada uygulanmasıdır. Eğer üniteye negatif basınçlı oda mevcut değilse, uygun izolasyon sağlanmış bir alanda uygulanabilir. Eğer YANKOT uygulanacaksa nazal kanüller yerleştirildikten sonra hastaya cerrahi maske takılmalıdır.

Arayüz seçimi NİV tedavinin başarısı ve sağlık personelinin kontaminasyondan korunmasında anahtar noktadır. NİV uygularken eğer mümkün ise helmet maske kullanılması önerilir. Eğer helmet maske bulunmuyorsa tam yüz maskesi ekshalasyon çıkışına izin vermeyen bağlantı ve filtre (bakteri-virüs filtresi veya ısı-nem filtresi (HME)) ile kullanılabilir. Ekspiryum havasının dışarıya verilmediği çift devreli mekanik ventilatörler kullanılır. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik dengesi bozuk olan, çoklu organ yetmezliği olan veya bozulmuş bilinç durumu olan hastalara NİV uygulanması kontrendikedir. YANKOT ve NİV'e rağmen 1-2 saat içerisinde

Tablo 1

Aerosol oluşturan işlemler

- Yüksek akışlı nazal kanül oksijen
- Noninvaziv ventilasyon
- Balon maske ventilasyonu.
- Entübasyon
- Ventilatör devrelerinin ayrılması
- Trakeal aspirasyon (kapalı sistem olmadan)
- Ekstübasyon
- Öksürme / hapşırma veya buna neden olan herhangi bir prosedür
- Göğüs fizyoterapisi
- Nebulize ilaç uygulaması (kapalı devre olmadıkça)
- Kardiyopulmoner resüsitasyon (entübasyondan önce)

düzelme sağlanamadıysa, solunum iş yükü artmaya devam ediyor ise veya çoklu organ yetmezliği varsa hasta İMV açısından değerlendirilmelidir (9,10).

Endotrakeal Entübasyon

COVID19 hastalarında entübasyon işleminin kontaminasyon riski diğer entübasyonlara göre daha yüksek olduğu için trakeal entübasyonda odadaki personel sayısı entübasyon yapan kişi, asiste eden kişi ve ilaçları uygulayan/monitör takibi yapan kişi olmak üzere 3 kişi ile sınırlandırılmalıdır. Tüm ekip her zaman tam KKE giymelidir. Odaya girmeden önce nasıl iletişim kurulacağına ve yapılacak işlemlere dair bir plan yapılmalıdır. Yetişkin kılavuzları gerekmedikçe balon maske ventilasyonundan kaçınılmasını önermektedir. Ancak bu durum düşük fonksiyonel rezidüel kapasite nedeni ile infant ve küçük çocuklarda değişebilir. Eğer hastaya mutlaka balon maske ventilasyonu gerekiyor ise 2 kişi tarafından, balon maskenin ucuna filtre takılarak ve düşük basınçlarla uygulanmalıdır. Hastalar hızlı ardışık entübasyon protokolüne göre entübe edilmelidir. Trakeal entübasyon öncesi tam sedasyon-analjezi sağlanmalıdır. Zor havayolu öyküsü olmayan hastada entübasyon öncesi öksürüğü engellemek için nöromusküler bloke edici ajanlar kullanılmalıdır. Endotrakeal entübasyon klinikteki tecrübeli kişi tarafından, mümkünse videolarinoskop ile ve tek girişimde yapılmalıdır. Videolarinoskop mevcut olmayan durumlarda normal laringoskop ile tüm enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak entübasyon yapılabilir. COVID19'a bağlı PARDS'de akciğer kompliyansı azaldığından yeterli ventilasyonu sağlayabilmek için her yaştaki hastalar kafalı endotrakeal tüple entübe edilmelidir ve kaf basıncı 20-30 cmH₂O olarak ayarlanmalıdır. İnvaziv mekanik ventilasyon yoğun bakım ventilatörleri veya çift devre ventilatörleri ile uygulanmalıdır, devreye viral/ bakteriyel filtre eklenmelidir. Entübe hastalarda COVID19 için alınacak örnek tercihen alt solunum yolundan alınmalıdır. Trakeal aspirasyon için kapalı aspirasyon sistemi kullanılmalıdır (11,12). Trakeal hasarı önlemek için aspirasyon basıncına dikkat edilmelidir. Ventilatör devresi herhangi bir nedenle açılacaksa aerosol oluşumunu en aza indirmek açısından aşağıdaki sıra izlenmelidir.

- 1-Mekanik ventilatörü durdur
- 2-Endotrakeal tüpü klemple
- 3-Bağlantıyı ayır
- 4-Set tarafının ağzını kapat
- 5-İşlemi yap
- 6-Seti bağla
- 7-Endotrakeal tüp klempini aç
- 8-Mekanik ventilatörü aç

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

COVID19'a bağlı pnömoni ve PARDS nedeni ile İMV uygulanan hastaların prognozunu direkt etkileyen önemli faktörlerden bir tanesi doğru mekanik ventilasyon stratejisidir. Yeterli oksijenizasyonu sağlamak ve ventilatöre bağlı akciğer hasarından korunmak ventilasyon stratejisinin temelini oluşturur. COVID19 PARDS hastaları için üstünlüğü gösterilen herhangi bir mekanik ventilasyon modu yoktur. Konvansiyonel mekanik ventilasyonda basınç hedefli veya volüm hedefli ventilasyon modları kullanılabilir. En ideal mod ekibin en deneyimli olduğu ventilasyon modudur. Oksijenasyon ve ventilasyon hedefleri COVID19 PARDS ağırlığına göre farklılık gösterir. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlamıştır. Bu stratejide amaçlananlar;

- 1) Bölgesel aşırı gerilmeyi önlemek ("Baby lung" konsepti)
- 2) Alveollerin tekrarlayan açılma/kapanmasını önlemek (Açık akciğer konsepti)
- 3) Permisif hiperkapni
- 4) Permisif hipoksemidir

Erişkin ARDS hastalarında "düşük tidal hacim" uygulamasının prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Çocuklarda da benzer şekilde düşük tidal hacim uygulanması önerilir. Akciğer kompliyansı normale yakın olan COVID19 PARDS'li hastalarda tidal hacim 5-8 mL/kg, akciğer kompliyansının azalmış olduğu ağır COVID19 PARDS hastalarında ise 3-6 mL/kg olarak ayarlanabilir. Akciğer kollapsını önlemek ve "açma-kapanma hasarını" azaltmak için PEEP uygulanır. Ağır COVID19 PARDS hastalarında oksijenasyon ve hemodinamik yanıtı göre titre edilen orta düzeyde PEEP seviyeleri (10-15 cm H₂O) tavsiye edilmektedir. Yine ağır COVID19 PARDS hastalarında plato basınçlarına dikkat etmek kaydıyla 15 cm H₂O üzerindeki PEEP değerlerine çıkmak gerekebilir. PEEP artırılırken hemodinami yakından izlenmelidir. PEEP'in 10 cm H₂O'dan düşük olduğu hafif PARDS için hedef SpO₂ %92-97 olarak kabul edilir. PEEP değeri en az 10 cm H₂O olan PARDS hastalarında daha düşük (%88-92) SpO₂ değerleri hedeflenir. SpO₂'nin %92'nin altında olduğu durumlarda santral venöz oksijen saturasyonu ve oksijen sunumunun göstergeleri takip edilmelidir. Orta ve ağır COVID19 PARDS hastalarında ventilatör ilişkili akciğer hasarını azaltmak için "permisif hiperkapni" uygulanmalıdır (pH >7,15, pCO₂ 25-80 mmHg). Akciğer koruyucu strateji kılavuzlarında tarif edildiği üzere pH değerinin 7,15 ile 7,30 arasında tutulması önerilmektedir. Permisif hiperkapni intrakraniyal hipertansiyon, ağır pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp lezyonlarının bazı tipleri ve ciddi ventrikül disfonksiyon durumlarında kontrendikedir (13-22).

Yüksek Frekanslı Ossilatuar Ventilasyon

Konvansiyonel mekanik ventilasyonun yetersiz kaldığı durumlarda yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon (YFOV) kullanılabilir. Göğüs kafesi kompliyansının azaldığı hipoksik solunum yetmezliği hastalarında plato basınçları 28 cmH₂O'ı geçtiği takdirde YFOV alternatif olarak kullanılabilir (23,24).

Sedasyon, Analjezi ve Kas Gevşetici Uygulamaları

Sedasyon ve analjezi İMV'da mekanik ventilasyon ile senkronizasyonu sağlamak için kullanılır. Sedasyonun etkin mekanik ventilasyon için yeterli olmadığı durumlarda kas gevşeticiler de akılda bulunmalıdır. Kas gevşeticiler kullanılırken hastanın çok yakın monitorize edilmesi gerekir. Kas gevşeticilere bağlı kritik hastalık polinöropatisi ve miyopatisi oluşması ihtimali de vardır. Ek olarak steroid kullanımı da varsa bu yan etki artabilir. Nöromusküler bloke edici ajanların rutin kullanımı önerilmese de orta-ağır COVID19 ARDS'de sedasyon ve analjeziye rağmen ventilator uyumsuzluğunda, dirençli hipoksemi veya hiperkapni varlığında uygulanabilir (25).

Steroid Kullanımı

COVID19 olgularında ortaya çıkan aşırı sitokin salınımı romatizmal hastalıklarda ortaya çıkan sitokin salınımı ile benzerlik gösterdiğinden dolayı bu hiperinflamatuar süreçte uygulanabilecek yüksek doz metilprednizolonun COVID19 olgularında etkin olabileceği, morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir. Steroid tedavisi, radyolojik görüntülemesi hızla kötüleşen ve ARDS'ye ilerleyen, septik şok tablosunda olan, ensefalit veya ensefalopati, hemofagositik sendrom ve diğer ciddi komplikasyonlar gelişen çocuklarda kullanılabilir. Ancak çocuklarda rutin kullanımı ile ilgili net bir öneri henüz bulunmamaktadır. García-Salido ve ark. tarafından bildirilen 11 ağır ARDS'li çocuk hastayı içeren bir seride sadece çocuk yoğun bakıma yatış günü entübe olan 2 çocuk hastada steroid kullanımı bildirilmiştir. COVID19 PARDS'de sürfaktan rutin kullanımı önerilmemektedir (26,27).

İnhale Nitrik Oksit

COVID19 pnömonisi olan çocukların tedavisi için nitrik oksit (iNO) solunması önerilmiştir. Bu ajan şiddetli hipoksiyi iyileştirir ve solunum desteğinin süresini kısaltır. İnhale nitrik oksit pulmoner hipertansiyon ve/veya sağ ventrikül yetmezliğinde kullanılabilir. Ağır COVID19 PARDS'de tüm tedavilere rağmen mortalite riski yüksek olan vakalarda kurtarma tedavisi veya ECMO tedavisine geçiş sürecinde kullanılabilir. Doz olarak 5-10 ppm ile başlanır, 10 ppm ve üzerinde birkaç günden fazla kullanımda direkt değil kademeli doz azaltarak kesilmelidir. Etkinlik derhal değerlendirilmelidir. İlk 12-24 saatte oksijenizasyonda beklenen

fayda sağlanmıyorsa toksisite riski açısından kesilmelidir (28,29).

Yatış Pozisyonu

Orta ve Ağır COVID19 PARDS'de mekanik ventilasyonun özellikle erken evresinde (ilk 3 gün) pron pozisyon uygulanabilir. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ile uygulanmalıdır. Günde en az 10-12 saat, ideal olarak 12-16 saat önerilmektedir. Uygulama esnasında ekstübasyon, endotrakeal tüp obstrüksiyonu, endotrakeal tüpün malpozisyonu, pnömotoraks, ani kardiyak arrest, aritmi, arteriyal ve/veya santral venöz kateter çıkması, sedasyon ihtiyacında artış, dekübit ülserlerinde artış gibi komplikasyonlar oluşabilir. Beklenen etki oksijenizasyonun düzelmesidir (10).

Mikrovasküler Pulmoner Tromboz, Pulmoner Emboli ve Tromboprofilaksi

COVID19'lu yetişkinlerde yaygın olan hiperkoagülasyon ciddi etkilenen çocuk hastalarda da gözlenmektedir. Bu hastalar için hemogram ve koagülasyon testlerinin (D-dimer, protrombin zamanı, trombosit sayısı) takip edilmesi ve düşük moleküler ağırlıklı veya fraksiyone olmayan heparinli farmakolojik tromboprofilaksi önerilmektedir. Refrakter hipoksemi, ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu, D-dimer yüksekliği saptanan hastalarda pulmoner emboli açısından görüntüleme ve eğer pulmoner emboli saptanırsa sistemik antikoagülasyon tedavisi başlanması önerilmektedir. Hemodinamiyi bozan pulmoner tromboemboliler için sistemik trombolizis ve girişimsel radyoloji konsültasyonu düşünmek gereklidir (30,31).

ECMO

COVID19'lu çocuk hastada uygun sıvı ve inotrop tedavisine dirençli şokta mevcut ekstrakorporeal yaşam destek organizasyonu (ELSO) kılavuzlarına göre ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) için mevcut endikasyonlar ve eşikler geçerlidir. COVID19 PARDS hastalarında, akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmasına rağmen refrakter hipoksemi mevcutsa ECMO düşünülebilir. ECMO düşünülen hastaların deneyimli merkezlere sevki sağlanmalıdır. Kesin belirteçler olmamakla birlikte yüksek derecede mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olanlar ilk 7 gün içinde değerlendirilmelidir (32).

Beslenme

Malnütrisyon, pediatrik yoğun bakımdaki hastalarda mortalite, morbidite ve yoğun bakım yatış süresini artırır. Erken enteral beslenme tüm kritik hastalarda önemlidir. Kontrendikasyonu olmayan hastalarda enteral beslenmeye ilk 24-48 saatte başlanmalıdır. Enteral beslenme, vazoaktif ilaç alan hastalarda rutin olarak kesilmemelidir. Hasta tolere ediyorsa her zaman

enteral (oral, nazogastrik sonda yolu ile) beslenme parenteral beslenmeye tercih edilmelidir (33).

Sıvı Tedavisi

COVID19 PARDS'nin en önemli özelliklerinden bir tanesi nonkardiyojenik pulmoner ödeme neden olmasıdır. Bu sebeple bu hasta grubunda sıvı dengesinin sağlanması önemlidir. Kritik hastalarda hemodinamik denge ve organ perfüzyonu için yeterli damar içi volüm olması gerekir. Hastaya fazla sıvı verilmesi akciğer ödeminde artışa neden olup gaz alışverişini bozabilir. Hasta septik şokta değil ise veya hemodinamik açıdan dengede ise sıvı balansında negatife kalmanın akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkileri vardır. Eğer hastada %10'dan fazla sıvı yükü varsa veya diüretik tedaviye yanıt vermiyorsa sürekli renal replasman tedavisi başlanabilir.

Akut Renal Hasar

COVID19'a bağlı akut renal hasarın epidemiyolojisi ve etiyojisi diğer kritik hastalık türlerinden biraz farklı olsa da yönetim esasen aynıdır. COVID19 sitokin fırtınası göz önüne alındığında, akut renal hasarlı COVID19 hastalarında proinflamatuvar sitokinleri uzaklaştırmak ve böylece sitokin fırtınasına bağlı organ hasarını azaltmak için diğer ekstrakorporeal tedaviler (örneğin hemoperfüzyon ve sitoabsorpsiyon) önerilmiştir. Sürekli renal replasman tedavileri ve diğer sitokin uzaklaştırıcı yöntemler COVID19 pozitif olan hastalarda rutin olarak önerilmemektedir. Ancak hastalarda sıvı yükü (>%10), akut renal hasar ve metabolik dengesizlik varsa kullanılmalıdır (9,34).

Transfüzyon

COVID19 PARDS hastalarında hemoglobin 7 gr/dL üzerinde tutulmalıdır. Eğer hastada ScvO₂ <%65 ve/veya laktat >4 mmol/L ve/veya ağır hipoksi varsa hemoglobin 10 gr/dL üstünde olması hedeflenir.

Nörolojik Tutulum

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi COVID19, çocuklarda nadir fakat önemli nörolojik belirtilere neden olabilir (ör. menenjit, ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit, enfeksiyon sonrası beyin sapı ensefaliti, Guillain-Barre sendromu, miyozit, akut nekrotizan hemorajik ensefalopati). COVID19, spesifik olmayan nörolojik semptomlarla (örn. baş ağrısı, baş dönmesi, tat ve koku bozukluğu, nöbetler, boyun sertliği, fotofobi, değişen mental durum, davranış değişiklikleri ve hareket bozuklukları) hem yetişkinlerde hem de çocuklarda atipik olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle klinisyenler, yeni başlayan nörolojik semptomlar gösteren çocuklarda COVID19'u dikkate almalıdır. İnfantlarda COVID19 ile ilişkili nöbetler bildirilmiştir. COVID19'daki hiperkoagülopati durumu, hastaları akut

serebrovasküler hastalık riskine yatkın hale getirir ve nörolojik semptomları olan hastalarda erken nörogörüntüleme tanıya yardımcı olacaktır (35-37).

Transport

COVID19 pozitif ve kuşkulu hastalar olabildiğince transport edilmemelidir. Radyografi, ultrason mümkünse yerinde COVID19 kuşkulu hastalar için ayrı cihazlarla ve yatakbaşında çekilmelidir. Kritik durumların transportunda ise geç kalınmamalı ve hasta monitörize olmalıdır. Tüm nakil ekibi uygun şekilde KKE giymelidir. Hastanın nakil öncesi entübasyon gereksinimi değerlendirilmeli ve gerekli ise uygun koşullarda yapılmalıdır. Hasta entübe değilse nakil sırasında hastaya cerrahi maske takılmalıdır. Entübe hastada transport ventilatörün ekspiryum çıkışına filtre konulmalıdır. Balon maske ile nakil oluyorsa endotrakeal tüp ile balon arasına filtre konulmalıdır. Nakil başlamadan hastanın gideceği bölüm ile iletişim kurulmalı ve hasta daha önceden belirlenmiş güzergahtan götürülmelidir. Nakil sonrası nakil araç ve malzemeleri uygun şekilde temizlenmelidir (38).

Şok Yönetimi

COVID19'a bağlı septik şok tablosundaki çocuklar için de 2020 yılında Surviving Sepsis Campaign (SSC) tarafından yayınlanan "Pediatrik Septik Şok Kılavuzu" önerileri geçerlidir. Bu hasta grubunda kusma-diyare ve ek olarak yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce sıvı alımının azalmasıyla birlikte hipovolemi yaygındır. Şok açısından genel görünüm, bilinç değişikliği, deri rengi, periferik nabızlar, kapiller geri dolun zamanı (KDZ), solunum sayısı, kan basıncı, idrar miktarı, serum laktat düzeyi değerlendirilmelidir. COVID19 pozitif hastalarda şok bulguları varsa sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından uygun geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.

Eğer hastanede çocuk yoğun bakım şartları yeterli ise şoku olan çocuklarda ilk bir saatte 40-60 mL/kg İV (her dozda 10-20 mL/kg) sıvı bolusu verilmelidir. Her 10-20 mL/kg intravenöz sıvı sonrası kalp hızı, kan basıncı, KDZ, karaciğer büyüklüğü, akciğer sesleri, idrar çıkışı değerlendirilmelidir. Çocuk yoğun bakım şartları olmayan yerlerde ve kan basıncı normale sıvı bolusu verilmemelidir. Çocuk yoğun bakım şartları yok ve hipotansiyon varsa 40 mL/kg >1 saatten fazla sürede intravenöz sıvı verilmelidir. Sıvı olarak %0,09 NaCl, Ringer Laktat, Hartman, Isolyte-S solüsyonu gibi kristaloidler kullanılmalıdır. Albumin rutin kullanılmamalıdır. Sentetik kolloidler ve jelatin kullanılmamalıdır. Yatak başında soğuk/sıcak şok ayırımı yapılmasına gerek yoktur.

İleri hemodinamik monitorizasyon yöntemleri olarak

kalp debisi, kardiyak indeks, sistemik vasküler direnç ve ScvO₂ ölçümü önerilmektedir. Hastaların laktat takibi yapılması çok önemlidir. Laktatın başlangıçtaki seviyesinden daha çok laktat düzeyindeki artış veya azalma hastanın iyiye ya da kötüye gidişinin göstergesidir.

Sıvıya yanıtız şok tablosunda inotrop kullanılmalıdır. Burada ilk ilaç olarak adrenalin veya noradrenalin kullanılabilir. Adrenalin ve/veya noradrenalin sağlanamıyorsa dopamin kullanılabilir. Adrenalin ve noradrenalin kullanımında klinisyenin tercihi, hastayla ilgili faktörler ve ilacın sağlanabilmesi belirleyicidir. Adrenalin infüzyon dozu; 0,05 mcg/kg/dk, noradrenalin infüzyon dozu; 0,05 mcg/kg/dk olacak şekilde başlanması ve yanıtı göre doz titrasyonu yapılması uygun

olur. Her iki katekolaminin periferden verilmesi ile ilgili net bir bilgi yoktur, ancak dilüe edilerek her ikisi de verilebilir. Sıvı ve inotrop/vazopresöre yanıtız hastada hidrokortizon verilebilir.

Hipoglisemi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Kan şekeri >180mg/dL seyrediyorsa insülin kullanılabilir. Stres ülser profilaksisi rutin olarak kullanılmamalıdır (39-41).

Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C)

COVID19'a bağlı olarak çocuklarda gelişen MIS-C COVID19 ile ilişkili nadir ancak ciddi bir durumdur. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin çocuklarda MIS-C tanımlama kriterleri Tablo 2'de görülmektedir. Spesifik MIS-C tedavisi pediatrik enfeksiyon, kardiyoloji, romatoloji, yoğun bakım uz-

Tablo 2 CDC- Çocuklarda MIS-C tanımlama kriterleri (44)

Tüm 4 kriter karşılanmalıdır

1. Yaş <21 yıl

2. MIS-C ile tutarlı, aşağıdakilerin tümünü içeren klinik durum:

- Ateş:
 - Ateş yüksekliğinin > 24 saat boyunca 38,0 °C olması veya ≥24 saat süren subjektif ateş olması
- Enflamasyonun laboratuvar kanıtı
 - Aşağıdakilerden herhangi birini içeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan:
 - Yüksek CRP
 - Yüksek ESR
 - Yüksek fibrinojen
 - Yüksek prokalsitonin
 - Yüksek D-dimer
 - Yüksek ferritin
 - Yüksek LDH
 - Yüksek IL-6 seviyesi
 - N.trofil
 - Lenfositopeni
 - Hipoalbüminemi
- Hastanede yatış gerektiren ciddi hastalık
- Çoklu organ tutulumu
 - 2 veya daha fazla organ sistem tutulumu:
 - Kardiyovasküler (örn. şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal ekokardiyogram, aritmi)
 - Solunum (örn. pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)
 - Böbrek (örn. Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği)
 - Nörolojik (örn. nöbet, aseptik menenjit)
 - Hematolojik (örn. koagülopati)
 - Gastrointestinal (örn., karaciğer enzimlerinde yükselme, ishal, ileus, gastrointestinal kanama)
 - Dermatolojik (örn. eritrodermi, mukozit, diğer döküntüler)

3. Klinik tabloyu edebilecek başka tanı olmaması

4. Yakın zamanda veya güncel SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya temas öyküsü varlığı

Aşağıdakilerden herhangi biri:

- Pozitif SARS-CoV2 RT-PCR
- Pozitif seroloji
- Pozitif antijen testi
- Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID19 teması

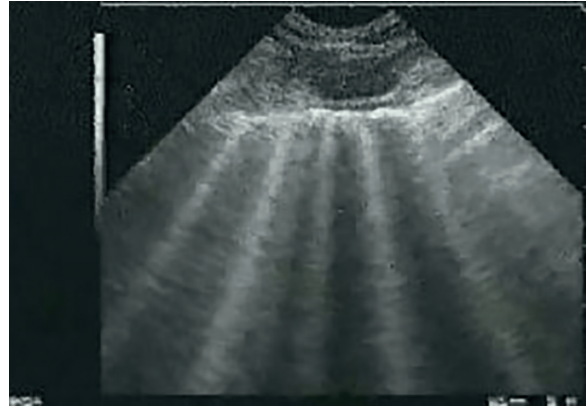
manlarının bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir (42-44). MIS-C ayrı bir bölümde detaylı olarak anlatılacaktır.

COVID19 Pnömonisinde Yatakbaşı Ultrasonografinin Yeri

COVID19 bir solunum pandemisi olduğu için farklı türlerde toraks görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmıştır (45). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), COVID19 pnömonisi için ana tanısal görüntüleme tekniklerinden biridir. Ancak yüksek radyasyon maruziyeti ve sedasyon gereksinimi nedeniyle BT özellikle çocuk hastalarda öncelikli tercih edilen yöntem değildir. Özellikle son yıllarda radyolog dışı klinisyenler tarafından çocuk acil ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde artan sıklıkta yatakbaşı ultrasonografi kullanımı mevcuttur. Noninvaziv, ucuz, radyasyon içermeyen ve tekrarlanabilir bir yöntem olan yatakbaşı ultrasonografinin pek çok farklı kullanım alanı mevcuttur. COVID19 pnömonisi ile ön plana çıkan bir kullanım alanı akciğer ultrasonografisidir (46). Yatakbaşında kolaylıkla tekrarlanabilir olan ve hemodinamik stabil olmayan hastanın görüntüleme için transport edilmesi ihtiyacını ortadan kaldıran bir yöntem olan akciğer ultrasonografisi, yoğun bakım ünitelerinde yatan COVID19 hastaları için en güvenilir seçenektir. Literatürde Guitart ve ark. tarafından akciğer ultrasonografisi ile değerlendirilen 16 pediatrik COVID19 hastasında akciğer ultrasonografisi bulgularının skorlanması için Soldati ve ark.'nın skoru kullanılmış ve solunum semptomları gösteren COVID19 çocuk hastaların çoğunlukla subplevral konsolidasyonlarla LUS skorunun 2 ve 3 olduğunu gösterilmiştir (47). Bu çalışma, akciğer ultrasonografinin COVID19 pandemisi sırasında hastaların takip ve tedavisi için yararlı bir görüntüleme tekniği olduğunu göstermiştir. Lu ve ark., yatak başı ultrasonografinin tanısal etkinliğinin hafif ila orta dereceli hastalar için nispeten düşük olduğunu, ağır hastalar için ise yüksek olduğunu bulmuşlardır (48).

Birçok çalışma, COVID19 pnömonisi olan hastalarda akciğer ultrasonografisinde multifokal veya bilateral B çizgileri, plevral düzensizlik ve plevrada kalınlaşmayı içeren tipik bir patern göstermiştir. Daha seyrek olarak COVID19 hastalarında plevral efüzyon ve subplevral konsolidasyonlarla karakterize, yaygın interstisyel akciğer hastalığı paternini tespit edilmiştir (49,50). Akciğer ultrasonografisinde farklı derecelerde alveolar konsolidasyon ve interstisyel patoloji, COVID19 pnömonisinde akciğer hasarının ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir. COVID19'un birincil ultrasonografik bulgusu hastalığın erken evrelerinde fokal B çizgileri iken, hastalık ilerledikçe multifokal B çizgileri (interstisyel akciğer hastalığı) (Resim-1) ile birlikte görünür konsolidasyonların daha da gelişmesi meydana gelebilir

(51,52). İyileşme döneminde ise konsolidasyonlar ve B çizgileri yavaş yavaş kaybolur ve A çizgileri tekrar görünmeye başlar. Çoğu çalışma, toraks BT'ye kıyasla COVID19 pnömonisinde akciğer ultrasonografisini için artan duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk bildirmiştir (53). Ayrıca, yatakbaşı akciğer ultrasonografik değerlendirme ile COVID19'un bulaşma oranı azaltılabilir. Lichter ve ark., COVID19 pnömonisi olan hastalar üzerinde bir akciğer ultrasonografisi çalışması yapmış ve COVID19 pnömonisi ile hastaneye yatırılan hastaların tüm klinik aşamalarda patolojik akciğer ultrasonografisi bulguları sergilediğini göstermiştir (54). Bu çalışmada, hastaların başlangıç akciğer ultrasonografisi skorlarının, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda, özellikle hemodinamik açıdan stabil olmayan kritik pediatrik hastalar için, COVID19 hastalığı seyrinde akciğer ultrasonografisinin akciğer grafisi ve toraks BT'ye alternatif olabileceğini önerebiliriz.



Resim 1
Akciğer Ultrasonografisinde B Çizgileri

Tedavi Yaklaşımları

Farklı ajanları değerlendirmek için bir dizi klinik çalışma yürütülmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların çok azı çocukları içermektedir ve verilerin yetişkin çalışmalarından çıkarılması gerekecektir. Yetişkinlerde remdesivir, lopinavir / ritonavir, favipiravir, hidroksiklorokin ve diğer bazı ajanların hepsinin etkili olduğu ileri sürülmüştür ve bunların rolünü daha fazla değerlendirmek için çalışmalar devam etmektedir. Pediatrik hastalar için onaylanmış bir COVID19 spesifik tedavisi yoktur. Farklı antiviral ajanlar denenmekte, remdesivir umut verici olarak görülmektedir. Karimi ve ark. önerdiği pediatrik tedavi algoritmasında anahtar role sahip olan hidroksiklorokin QTc aralığını uzatabilir veya torsades de pointes de dâhil olmak üzere kardiyak aritmilere neden olabilir. Bu nedenle hasta izleminde bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Son aylarda yayınlanan

ve hidroksiklorokin zararlı etkilerine dikkat çeken çalışmalar bu ajanın kullanılmamasını önermektedir. Yayınlanmış 10 pediatrik çalışmayı içeren bir sistematiik derlemede çocuk hastalarda tedavide en sık tercih edilen ilaç lopinavir/ritonavir olarak saptanmıştır. Ciddi COVID19 ile ilişkili solunum yolu hastalığında, ampirik antiviral ajanlar düşünülebilir, Yetişkin verilerine göre remdesivir, çocuklarda kullanım için tercih edilen antiviral ilaçtır. Bir proteaz inhibitörü olan Lopinavir / ritonavir, remdesivir mevcut değilse düşünülebilir (55-57).

Hemodinamik olarak stabil olmayan MIS-C'li hastalarda sistemik antiinflatuar tedavi (örn. yüksek doz steroidler) düşünülmelidir. İmmünomodülasyon (örn., IVIG, Tocilizumab veya IL-1 reseptör antagonisti [Anakinra] gibi hedeflenmiş IL-6 antagonistleri) hiperferritinemi ve trombositopeni ve IL-6 ve IL-1 β dahil olmak üzere birçok sitokin hipereksprasyonu olan hastalar ile sınırlı kalmalıdır.

Literatürde tocilizumab ile invaziv mekanik ventilasyon ve ölüm oranlarının azaldığını bildiren erişkin vaka serileri mevcuttur. Bir çalışmada ciddi COVID19 pnömonisi olan 544 erişkin hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların 179'una tocilizumab (91 kişiye subkutan, 88 kişiye intravenöz) uygulanmış. Çalışmanın sonuçları tocilizumab uygulanan grupta mortalite ve İMV oranlarında azalma olduğunu göstermiştir. Diğer yandan Colaneri ve ark. tarafından bildirilen 112 hastalık erişkin ağır ARDS serisinde 21 hastaya tocilizumab uygulanmış ancak hastaların yoğun bakım yatış süresinde veya mortalitede herhangi bir azalma gözlenmediği bildirilmiştir (58,59).

Rutin olarak antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Ancak, özellikle çocuklarda sekonder bakteriyel pnömoni gibi koenfeksiyonlar gelişebileceğinden, gereğinde gram pozitif, gram negatif ve antistafilokokal etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyotik başlanması önerilmektedir. COVID19 tanısı kesinleşen hastalarda, ek bakteriyel bir patojenin varlığına ilişkin klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı sürece antibakteriyeller kesilmelidir (57).

Konvelasan Plazma

Ağır hastalarda konvelasan plazma transfüzyonunun yararlı olabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda deneyim az olmakla birlikte COVID19 ilişkili aplastik anemi ve ciddi pansitopenisi olan 6 yaşındaki bir çocukta tüm antiviral ve immünomodülatöre tedavilere yanıtızsızlık sonrası konvelasan plazma tedavisi ile yanıt alındığı bildirilmiştir. Philadelphia Çocuk Hastanesinde 4 kritik çocuk COVID19 vakasında konvelasan plazma tedavisi uygulanmış ve yöntem güvenli ve et-

kili olarak bildirilmiştir. Bu konuda randomize pediatrik çalışmalara ihtiyaç vardır (60,61).

Sonuç olarak, şu anda pediatrik vakaların çoğu hafif semptomlarla seyrettiğinden kritik COVID19 pediatrik hastalar nadirdir. Bununla birlikte, dünyadaki COVID19 vaka sayılarındaki önemli artış dikkate alınırsa pediatrik vakalarda olası bir artış için planlama erken dönemde yapılmalıdır. COVID19'lu kritik çocuklara yönelik noninvazif veya invaziv mekanik ventilasyon, kalp yetmezliği, sepsis ve çoklu organ yetmezliği gibi klinik sorunların yönetimi önerilerimizin çoğu temelde kritik hastalığı olan herhangi bir çocuk hastanın yönetimi ile aynıdır. Hastalığın çok bulaşıcı olduğu, bu nedenle çocuk yoğun bakım ünitesinde gerekli düzenlemelerin yapılmasının ve uygun KKE kullanımının çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr* 2020; 87(6): 433-42.
2. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(5): 102573.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237): 1607-8.
4. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraïche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 142(5): 429-36.
5. Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, Murthy S. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(7): 662-6.
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702.
7. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Hingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr* 2020; 223: 14-19.
8. Rimensberger PC, Kneyber MCJ, Deep A, Bansal M, Hoskote A, Javouhey E, et al. European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Scientific Sections' Collaborative Group. Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2021 Jan 1;22(1):56-67.
9. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323: 2249-51.
10. Raoof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest* 2020; 158(5): 1992-2002.
11. Matava CT, Kovatsis PG, Lee JK, Castro P, Denning S, Yu J, et al. Pediatric Airway Management in COVID-19 Patients: Consensus Guidelines From the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesth Analg*. 2020; 131(1):61-73.
12. Yıldızdaş D, Kendirli T, Dursun O, Akyıldız BN, Anil AB, Anil M,

- et al. Çocuk COVID19 hastasının acil havayolu yönetimi ve trakeal entübasyon için öneriler. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020; 7(Suppl-1): 18-23.
13. Yıldızdaş D, Kendirli T, Dursun O, Anil AB, Anil M, Citak A, et al. COVID19 Pediyatrik ARDS Protokolü. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020; 7(Suppl-1): 34-44.
 14. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MÁ, et al. Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: 576-80.
 15. Chang SY, Dabbagh O, Gajic O, Patrawalla A, Elie MC, Talmor DS, et al. Contemporary Ventilator Management in Patients with and at risk of ALI/ARDS. *Respir Care* 2013; 58(4): 578-88.
 16. Cho YJ, Moon JY, Shin ES, Kim JH, Jung H, Park SY, et al; Korean Society of Critical Care Medicine.; Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases Consensus Group. Clinical Practice Guideline of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016; 79(4): 214-33.
 17. Dalton HJ, Macrae DJ, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S111-7.
 18. Emeriaud G, Newth CJ, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Monitoring of children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S86-101.
 19. Essouri S, Carroll C, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Non-invasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): 102-10.
 20. Flori H, Dahmer MK, Sapru A, Quasney MW, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Comorbidities and assessment of severity of pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S41-S50.
 21. Rimensberger PC, Cheifetz IM; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S51-60.
 22. Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MA; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S73-85.
 23. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, et al. Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure: a propensity score analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(5): 495-503.
 24. Young D, Lamb SE, Shah S, Cheifetz IM, Diane S, Wypij D, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 806-13.
 25. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *J Intensive Care Med* 2021; 36(2): 157-74.
 26. Hartmann SM, Hough CL. Argument against the Routine Use of Steroids for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr* 2016; 4: 79.
 27. Amigoni A, Pettenazzo A, Stritoni V, Circelli M. Surfactants in Acute Respiratory Distress Syndrome in Infants and Children: Past, Present and Future. *Clin Drug Investig* 2017; 37(8): 729-36.
 28. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jun 27;2016(6):CD002787.
 29. Hunt JL, Bronicki RA, Anas N. Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr* 2016; 4: 74.
 30. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7: 438-40.
 31. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(9): e28485.
 32. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 518-26.
 33. Tume LN, Valla FV, Joosten K, Jotterand Chaparro C, Latten L, Marino LV, et al; Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med* 2020; 46: 411-25.
 34. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8:738-42.
 35. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77:683-90.
 36. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413:116832.
 37. Dugue R, Cay-Martínez KC, Thakur KT, Garcia JA, Chauhan LV, Williams SH, et al; Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology* 2020; 94:1100-2.
 38. Anil AB, Küllüoğlu EP. Çocuk yoğun bakım ünitesinde COVID-19 yönetimi. *Tepecik Eđit. ve Arařt. Hast. Dergisi* 2020; 30(Ek sayı): 156-67.
 39. Weiss SL, Peters M, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: e52-106.
 40. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48(6): e440-e69.
 41. Kendirli T, Yıldızdaş D, Dursun O ve ark. COVID19 ilişkili dolayım bozukluğu olan çocuklarda şokun tanımlanması ve tedavi yönetimi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020; 7(Suppl-1): 59-63.
 42. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(8): 453-4.
 43. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020; 7(7): 69.
 44. Deville JG, Song E, Ouelette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children>.
 45. Gregorio-Hernández R, Escobar-Izquierdo AB, Cobas-Pazos J, Martínez-Gimeno A. Point-of-care lung ultrasound in three neonates with COVID-19. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(8): 1279-85.
 46. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, de Gaetano Donati K, Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and

- potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(5): 2776-80.
47. Guitart C, Suárez R, Girona M, et al. KIDS-Corona study group, Kids Corona Platform. Lung ultrasound findings in pediatric patients with COVID-19. *Eur J Pediatr* 2020: 1–7.
 48. Lu W, Zhang S, Chen B, et al. A Clinical Study of Noninvasive Assessment of Lung Lesions in Patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by Bedside Ultrasound. *Ultraschall Med*. 2020; 41(3): 300-7.
 49. Alilio PM, Ebeling-Koning NE, Roth KR, Desai T. Lung point-of-care (POCUS) ultrasound in a pediatric COVID-19 case. *Radiol Case Rep* 2020; 15(11): 2314-8.
 50. Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography* 2020; 37(4): 625-7.
 51. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: A reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography (Lond)* 2020; 26(4): 297-302.
 52. Yasukawa K, Minami T. Point-of-Care Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102(6): 1198-202.
 53. Convissar DL, Gibson LE, Berra L, Bittner EA, Chang MG. Application of Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review. *Anesth Analg* 2020; 131(2): 345-50.
 54. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med* 2020; 46(10): 1873-83.
 55. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99.
 56. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: Different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099–102.
 57. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, et al: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
 58. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms* 2020; 8(5): 695.
 59. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: 474-84.
 60. Diorio C, Anderson EM, McNerney KO, Goodwin EC, Chase JC, Bolton MJ, et al. Convalescent plasma for pediatric patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(11): 28693.
 61. Figlerowicz M, Mania A, Lubarski K, Lewandowska Z, Służewski W, Derwich K, et al. First case of convalescent plasma transfusion in a child with COVID-19-associated severe aplastic anemia. *Transfus Apher Sci* 2020; 59(5): 102866.