



Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu

SARS-CoV-2 infection in children

Haluk Çokuğraş¹, Pınar Önal²

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Çokuğraş H, Önal P. SARS-CoV-2 infection in children. Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 95–102.

Öz

İki bin on dokuz Aralık ayı itibarıyla Çin'in Wuhan bölgesinden başlayarak, tüm dünyayı etkisi altına almış olan bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 tüm yaş gruplarını olduğu gibi çocukları da etkilemektedir. İki bin yirmi Mart ayı itibarıyla ülkemizde de ilk olgular görülmeye başlanmıştır. Damlacık ve bu damlacıkların kontamine ettiği yüzeylerden temas yoluyla yayılan SARS-CoV-2, çocuklara genel olarak temassız oldukları erişkinlerden bulaşmaktadır. Fekal-oral yayılım gibi diğer bulaş yolları hakkında kanıtlanmış bir bilgi yoktur. Erişkinlere benzer şekilde çocukların ilk başvuru yakınmaları arasında ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, burun akıntısı ve daha nadiren kusma ve ishal bulunmaktadır. Çocuk hastaların büyük çoğunluğunda asemptomatik ya da hafif klinik seyir izlenirse de, altta yatan kronik hastalığı olan çocuklarda ağır seyreden olgular bildirilmiştir. SARS-CoV-2'ye karşı özgün bir antiviral tedavi henüz yoktur. Hafif kliniği olan çocuklarda destek tedavi önerilirken, eşlik eden hastalığı olan ya da daha ağır seyir gözlenen çocuklarda önerilen bazı tedaviler vardır. Asemptomatik ya da hafif seyirle enfeksiyonu geçiren çocuk hastalar, riskli ileri yaş grubuna yayılım açısından önemli bir gruptur. Bulaşın engellenmesi, yeni olgu sayısının azalması ve sağlık sistemi üzerindeki yükün hafifletilmesi açısından çok önemlidir. SARS-CoV-2'nin yayılımını engellemek için toplum içinde hijyen kurallarına uymak, sosyal mesafeye dikkat etmek ve tanı almış hastaların, aileleri ve temassız oldukları kişilerin taranması ve izole edilmesi gereklidir.

Anahtar sözcükler: COVID-19, çocuklar; SARS-CoV-2

Abstract

SARS-CoV-2, a RNA virus that emerged in December 2019 in the city of Wuhan in China and took hold of the whole world, affects children as well as all age groups. In our country, we started to observe the first cases by March 2020. SARS-CoV-2, which is transmitted by droplets and by way of contact with surfaces contaminated by these droplets, is generally transmitted to children from adults through close contact. There is no proven information about other transmission routes such as fecal-oral transmission. Similar to adults, the primary symptoms at presentation include fever, cough, sore throat, malaise, nasal discharge, and rarely, vomiting and diarrhea in children. Although the majority of pediatric patients are asymptomatic or have a mild clinical course, severe cases have been reported in children with underlying chronic diseases. There is currently no specific antiviral treatment against the SARS-CoV-2 virus. Supportive treatment is recommended in children with a mild course, and some treatments are recommended in children with comorbidities or in children who are observed to have a more severe course. Asymptomatic pediatric patients or pediatric patients who have a mild course constitute an important group in terms of transmission of the infection to the advanced age group who carry high risk. Prevention of infection is very important in terms of reducing new cases and alleviating the load on the health-care system. In order to prevent transmission of SARS-CoV-2, hygienic rules should be pursued in the community, social distancing should be observed, and the family members and contacts of patients who have been diagnosed should be screened and isolated.

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

Giriş

İki bin on dokuz yılı Aralık ayı itibarıyla Çin'in Wuhan bölgesinde ağır pnömoni olgularının kümelenmesi ve bu hastalar incelendiğinde hayvan pazarı temassız olgular olduğu 7 Ocak 2020 tarihinde Çin otoriteleri tarafından ifade edildi (1). Ocak 2020'de etken bronkoalveoler lavajda

üretildikten sonra, daha önce karşılaşılmayan bir akut respiratuvar distress etkeniyle karşı karşıya kalındığı tüm genom sekanslama ile belirlendi ve farklı laboratuvarlarda, tanısal testler çalışmaya başlandı (2). Daha önce novel coronavirus 2019 olarak adlandırılan virüsün genetik yapısı nedeniyle SARS koronovirüsü ile benzerlik gösterdiğinin farkedilmesinin ardından virus SARS-CoV-2 olarak

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Pınar Önal E-posta/E-mail: drpinaronal@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.20270

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



adlandırıldı (3). 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından global acil durum ilan edildi ve 11 Mart 2020 tarihinde salgın, pandemi olarak nitelendirildi (3). Ülkemizde Mart ayı itibarıyla olgular belirlenmeye başlanmıştır. İki bin yirmi Mayıs ayı başında, tüm dünyada, 3,5 milyona yakın olgu, 239 604 ölüm Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilmiş bulunmaktadır (4).

Mikrobiyolojik özellikler, bulaş, patogenezi

Coronavirus ailesi, alfa beta, gama ve delta olmak üzere 4 tipe ayrılır. 2019 nCoV, bat-SARS-like (SL)-CoVZC45, bat- SL-CoVZXC21, SARS-CoV ve MERS-CoV ile birlikte beta koronavirus ailesinde yer almaktadır (5). İlk değerlendirmeler sonrası, SARS-CoV'nin hayvan kökenli olduğu düşünülmüştür. Sars CoV ile %80'den fazla, MERS ile %50'den fazla benzerlik belirlenmiştir (6). Tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleri olan coronavirüsler, dış yüzeylerinde taç benzeri çıkıntılara sahiptir. SARS-CoV-2, damlacıklar ya da bu damlacıkların kontamine ettiği cansız yüzeyler aracılığıyla yayılmaktadır. Fekal-oral yayılım gibi diğer bulaş yolları tam olarak netlik kazanmamış olsa da, semptomları gerilediği halde, fekal örneklerde PCR pozitifliği devam eden çocuk olgular bildirilmiş ve çocuklarda izolasyon süresini belirlemek amacıyla nazofarengeal sürüntülerin yanısıra rektal sürüntü ve gayta örneklerinde PCR negatifleşmesinin beklenmesinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür (7). Primer bulaş kaynağı enfekte semptomatik kişiler olsa da, asemptomatik taşıyıcı kişilerin de bulaşa katkısı olması nedeniyle, hızlı bir yayılım izlenmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin presemptomatik dönemdeki bulaştırıcılığı, hastalık kontrolü için zorluklar yaratabilir. Singapur'da 243 hastayla iki aylık bir sürede yapılan bir çalışmada, belirlenen epidemiyolojik kümelerde semptom başlangıcından 1–3 gün önce bulaştırıcılık olduğu saptanmış ve SARS-CoV-2 bulaşlarını önlemede sosyal mesafenin önemi vurgulanmıştır (8). SARS-CoV-2'nin yüzeyindeki dikensi çıkıntılarıyla, insan hücrelerindeki ACE-2 reseptörleri üzerinden giriş yaptığı gösterilmiştir. ACE-2 reseptörleri, akciğer, gastrointestinal sistem, böbrek ve kalp hücrelerinde eksprese olmaktadır (9, 10). Virüs, antijen sunucu hücreler tarafında T lenfositlere sunulduktan sonra, inflamatuvar yolak, proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla devam etmektedir. Hastalığın patogenezi sitokin disregülasyonu olduğu, bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Huang ve ark. (11) yoğun bakımda izlenen hastalarda, IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-A ve TNF-alfa seviyelerinin, hastalık ciddiyetiyle ilişkili olarak yüksek olduğunu saptamıştır. Çocuk yaş grubunda yapılan 8 hastalık bir seride IL 6 ve IL10 seviyelerinin, durumu daha ağır olan hastalarda belirgin bir şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (12). Qin ve ark. (13) başta T lenfositler olmak üzere lenfositlerin, hastalığın patogeneziinde önemli yer tuttuğu, ciddi hastalarda lenfopeni izlendiği ve nötro-

fil, lenfosit oranının yüksekliğinin, erken tanıda ve hastalık ciddiyetini izlemekte yararlı olabileceğini göstermişlerdir.

Klinik

Tüm yaş grupları, COVID 19'a duyarlıdır. Çocuklar için enfeksiyonun ana kaynağı genel olarak aile içindeki pozitif olgulardır. İnkübasyon süresi, maruziyetten sonra ortalama 3–7 (en uzun süre 14 gün) gün olarak tanımlanmıştır (11). Enfekte çocuklar asemptomatik olabilir. Yapılan çalışmalarda, ateş ve öksürük, çocuklarda başvuruda saptanan en sık yakınmalar arasındayken, bunları boğaz ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, nefes alıp vermede zorlanma, baş ağrısı, burun akıntısı ve bazı hastalarda kusma ishal gibi gastrointestinal semptomlar izler (14). Çocuklarda erişkinlere göre, ağır klinik daha az görülmekle birlikte, altta yatan hastalığı olan, immünsüprese çocuklarda ve küçük yaş grubunda ciddi kliniğe rastlama oranı daha yüksektir. Kritik hastalık tablosu, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok, multiorgan yetmezliği, ensefalopati şeklinde görülebilir. Dong ve ark. (15), 2000'den fazla şüpheli ya da olası tanılu çocuğu aldıkları çalışmada. COVID-19 klinik olarak asemptomatik, hafif, orta, ciddi ve kritik olarak 5 gruba ayrılmış ve olguların %94,1'inin asemptomatik, hafif ya da orta şiddette seyrettiği saptanmış ve ciddi olguların en sık olduğu yaş grubunun 0–1 yaş arası olduğu ve toplam olguların %0,6'sının kritik ciddiyette olduğu kaydedilmiştir. Ağır pnömone tablosu dışında süt çocuğu yaş grubunda temas öyküsü olan, üst solunum yolu enfeksiyonu kliniğiyle başvuran ve semptomları, kısa sürede destek tedaviyle gerileyen olgu bildirilmiştir ve pandemi süresince başvuran ateşli süt çocuklarında risk etmenlerini sorgulamanın önemi vurgulanmıştır (16). Yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon ve kanser gibi eşlik eden hastalık durumlarının pandemi sırasında ölüm oranını arttırdığı görülmüştür. Çocuklarda eşlik eden hastalıkların enfeksiyonun seyrine etkisiyle ilgili net bir veri henüz olmasa da farklı yayınlarda altta yatan hastalıklar ifade edilmiştir. İki ay ve 15 yaş arasında sekiz kritik hastanın, demografik özelliklerinin belirtildiği bir çalışmada hastalardan sadece bir tanesinde altta yatan akut lenfositik lösemi olduğu belirtilmiştir (12). COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan 25 çocuk hastanın ele alındığı bir başka çalışmada, sadece 2 hastada ağır klinik izlendiği, bu iki hastanın da 0–1 yaş grubu olduğu ve altta yatan hastalık olduğu (konjenital kalp hastalığı+metabolik hastalık, konjenital kalp hastalığı) saptanmıştır (17). Wuhan Çocuk Hastanesinden bildirilen 171 çocuk hastadan, üç hastanın yoğun bakımda izlemi gerektirdiği ve her birinde eşlik eden hastalık olduğu bildirilmiştir (hidronefroz, akut lösemi, intusepsiyon) (18). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre ABD'deki toplam olgu sayısının %1,7'sini çocuklar oluşturmaktadır. Bu olguların

%90'ının ev içi ya da toplumdan temas öyküsü varken, kalan %10'un seyahat öyküsü olduğu saptanmıştır. Çocuk olguların hastaneye yatış oranı %6–20 arasında, yoğun bakıma yatış oranıysa %0,58–2 arasında tahmin edilmektedir. Öte yandan, çocukluk çağında altta yatan hastalıklara bakıldığında COVID-19 pozitif 345 hastada, %11,6 kronik akciğer hastalığı, %7,2 kardiyovasküler hastalık, %2,9 immünsüpresyon belirlenmiştir. Bunları kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, endokrin hastalıklar, gebelik ve obezite izlemektedir (19). Çocukluk yaş grubunda dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta koenfeksiyon sıklığıdır. Yirmi çocuk hastanın alındığı bir çalışmada COVID-19 enfekte çocukların dokuzunda koenfeksiyon saptanmış olup (influenza, mikoplazma, sitomegalovirus, respiratuvar sinsityal virüs), bu durum hastaların kliniklerini etkilemektedir (20). Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun hafif seyretmesi, farklı teorilerle açıklanmaktadır. SARS-CoV-2'nin, ACE-2 reseptörlerini kullanması ve bu reseptörlerin, hayvan çalışmalarında, yaşla birlikte azalmış saptanması bu teorilerden biridir (21). Bir başka açıklayıcı neden, çocukların daha sağlıklı solunum yolları olması, sigara, toksik gazlar ve altta yatan hastalık gibi durumlardan daha az etkilenmiş olmaları ve daha aktif bir doğal immün sisteme sahip olmalarıdır (22). Küçük yaş grubunun sık viral enfeksiyon geçirmesi ve immün sistemin bu uyarılarla SARS-CoV-2'ye daha etkin bir cevap vermesi de öne sürülen teoriler arasındadır (23). Nisan ayı ortasından itibaren, İngiltere'den, önceden sağlıklı 8 çocukta, atipik kawasaki ve toksik şok sendromuna benzer özellikler gösteren hastalar bildirilmeye başlandı. Bu hastaların ortak özellikleri, başvuru sırasında ateş, döküntü, konjunktivit, ekstremitelerde ödem ve gastrointestinal semptomları bulunmasıydı. Mekanik ventilasyon ve inotrop desteği alan hastalardan 4 tanesinde COVID-19 pozitif bireylerle temas öyküsü vardı (24). Nisan ayı sonuna kadar ağırlıklı olarak Avrupa'da olmak üzere 100'e yakın Kawasaki benzeri olgu bildirildi. Güncel bir yayında, kawasaki hastalığına ait bilgiler zemininde, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2–4 hafta sonra görülebilen, inkomplet kawasaki, toksik şok sendromu benzeri, bazı hastalarda da izole myokarditle görülebilen bu klinik tablo, postenfeksiyöz bir hiperinflamatuvar durum olarak yorumlanmış ve destek tedavi verilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Sonuç olarak pandemi süresince pediatriistlerin atipik kawasaki ve toksik şok sendromu benzeri bu durumlarda gelen hastalarda, COVID-19 açısından uyanık olmaları gerekmektedir (25).

Olası ve kesin tanı ölçütleri

İlk olgunun ülkemizde görüldüğü tarihten itibaren, bugüne kadar güncellenen kılavuzlarla olası ve kesin olgu tanımları, yenilenen veriler ışığında sürekli yenilenmiştir. On dört Nisan 2020 tarihli yayınlanan ulusal kılavuzumuzda olası ve kesin olgu tanımı aşağıdaki gibidir (26).

Olası olgu A

- » Ateş ya da akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE
- » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE
- » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi ya da yakınının yurt dışında bulunma öyküsü YA DA

B

- » Ateş ya da akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE
- » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 olgusu ile yakın temas eden YA DA

C

- » Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE
- » Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE
- » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması

*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği YA DA

D

- » Ani başlangıçlı ateş ile birlikte öksürük ya da nefes darlığı olması ve burun akıntısı olmaması

Kesin Olgu

Olası olgu tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular olara tanımlanmıştır.

Laboratuvar incelemeleri, mikrobiyolojik tanı

COVID-19 pozitif, hastanede yatan erişkin hastalarda yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek laktat dehidrojenaz ve aminotransferaz seviyeleri ve C-reaktif protein, sedimentasyon gibi enflamatuvar belirteçlerin yüksekliği saptanmıştır (25). Üç bin üç yüz yetmiş yedi hastayı kapayan bir meta-analizde, enfekte kritik hastalarla, hafif klinikli hastalar karşılaştırılmış, kritik hastalarda total beyaz küre sayısının anlamlı yüksek, lenfosit ve trombosit sayısının ise anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (26). Ek olarak, CRP, sedimentasyon, IL-6 ve IL-10 gibi biobelirteçlerin ve kalp, kas ve karaciğer hasarını gösteren enzimlerin ve koagülasyon parametrelerinin de kritik grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ve total lökosit, lenfosit, platelet, ferritin, IL-6 düzeylerinin yakın izlemi önerilmiştir. Çocuklarda laboratuvar değerlerin derlendiği 66 hastalık bir yayında, %69,6 hastada total

lökosit sayısı normal sınırlarda saptanmış, %15,2 hastada lökosit sayısında artış izlenmişken, lenfopeni sadece iki hastada saptanmıştır (27). Erişkin yaş grubu yayınlara göre daha az lenfopeni saptanması, çalışmaya alınan ciddi klinikte çocuk hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. C-reaktif protein ve PCT yüksekliği ise %13,6–10,6 hastada saptanmıştır.

COVID-19 tanısını koyarken doğru örneği, doğru zamanda, uygun teknikle almak başarımızı artırır. Tanı koymada RT-PCR ve diğer tetkiklerin sensitivite ve spesifilerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Nazofarengeal örneklerde, virüsün saptanma yüzdesi, orafarengeal örneklerle göre daha yüksek bulunmuştur (28). Centers for Disease Control and Prevention tarafından nazofarengeal örneklerin öncelikli tercih edilmesi gerektiği, orafarengeal örnek alınacaksa nazofarengeal sürüntüyle kombine alınmasının uygun olacağı belirtilmiştir (29). Üst solunum yollarından alınan ilk RT-PCR örneği negatif saptanan fakat, klinik şüphe devam eden hastalarda tekrarlayan örnek alınmalı, mümkünse alt solunum yollarından örnek alınmalıdır. SARS-CoV-2'nin hücre kültüründe üretilmesi teknik olarak zordur ve daha çok aşı ve terapötik ajan araştırılmaları için kullanılır. Kanda antikor saptayan serolojik yöntemler rutin tanıda kullanılmaktan çok, geçirilmiş enfeksiyonları belirlemek ve koronavirüslerin epidemiyolojisini anlamak için önemlidir. Serolojiyle enfeksiyonu asemptomatik ya da hafif geçiren hastalar sonradan saptanabilir fakat, serolojinin tanı koymada tek test olarak kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (30). Antijen/antikor tayiniyle hızlı tanı için kullanılan farklı testler vardır fakat validasyonların yetersiz olması nedeniyle tanıda kullanılmaları konusunda sıkıntılar vardır. Bir çalışmada, kanda lateral flow immunoassay yöntemiyle bakılan hızlı testte pek çok PCR pozitif hastanın bu testle negatif saptandığı belirlenmiş ve bu teknikle bakılan hızlı testin ilk tanıda yeri olmayacağı yorumu yapılmıştır (31). Öte yandan bir başka çalışmada ise RT-PCR pozitif hastaların nazofarengeal örneklerinden floresan immune kromatografik yöntemle, nükleokapsit protein bakılarak yüksek sensitivite ve spesifite saptanmıştır (32).

Radyolojik tanı

Erişkin yaş grubunda COVID-19 tanısını koymada tomografinin erken dönemde yüksek sensitivitesi olduğu belirtilmiş, RT-PCR sonucu negatif olan hastalarda, temas öyküsü ve klinik bulgularla birlikte seri çekilen tomografinin, hastayı erken yakalama şansı sağladığı vurgulanmıştır (33). Çocuklarda direkt grafi, erken dönemde ya da hafif tutulumda anormal bulgu göstermeyebilir. COVID-19'da tomografide ağırlıklı olarak iki taraflı, nadiren de tek taraflı, subplevral buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon alanları saptanabilir. Çocuklarda görüntülemenin, erişkin

yaş grubundan farklarını tanımlayan 20 hastalık bir seride, 10 hastada iki taraflı, altı hastada unilateral tutulum saptanmıştır. Tomografi bulgusu olan hastaların hepsinde subplevral tutulum saptanmış olup, %50 hava hilal belirtişiyle çevrili konsolidasyon, %60 buzlu cam görüntüsü, %20 ve %15 küçük nodüller saptanmıştır (20). Bu çalışmada %40 hastada koenfeksiyon bildirilmiş olup, COVID 19 çocuklarda koenfeksiyonların, görüntülemeyi etkileyebileceği belirtilerek, görüntülemenin tek başına tanıda kullanılmasının yetersiz olacağı vurgulanmıştır. Yüz yetmiş bir çocuk hastanın alındığı bir çalışmada radyolojik bulgular %33 hastada buzlu cam, %19 hastada lokal yamasal tutulum, %12 iki taraflı yamasal tutulum ve %1 intertisyel değişiklikler olarak sıralandırılmıştır (18).

Tedavi

SARS-CoV-2 dünyada hızla yayılırken, tedavi için yeni antiviral ajanlara ve aşya gereksinim vardır. Fakat süre yeni ajanların geliştirilmesi için çok kısa olduğu için, farklı endikasyonlarla kullanılan ilaçlar gündeme gelmiştir. Salgın başladığından beri, lopinavir/ritonavir, interferon, arbidol, oseltamivir önerilmiş ve farklı hastalarda denenmiştir, fakat çocuk yaş grubunda, kanıta dayalı bilgi eksikliği vardır ve enfeksiyonun, kendini sınırlayıcı özelliği düşünülerek, kritik hastalar dışında bu tedavilerin rutin olarak kullanılmaması, bulguları hafif olan hastalara destek tedavi verilmesi önerilmektedir (34).

Antiviral tedaviler

Hidroksiklorokin, klorokin

Sıtma tedavisinde ve otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan klorokin ve hidroksiklorokin, in vitro çalışmalarda, konak reseptörlerin glikolizasyonu ve endozomal pH'a etki ederek viral, endozom füzyonunu engellediği ve buna ek olarak antiinflamatuvar etkisinin de klinik seyir üzerinde olumlu etkisi olabileceği belirtilmiştir (35, 36).

Fransa'da 36 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hidroksiklorokin SARS-CoV-2 üzerinde etkili olduğu ve azitromisinini bunu potansiyelize ettiği belirlenmişken, Çin'de 100 erişkin hastada klorokin fosfat kullanılarak yapılan bir çalışmada, hastalığın progresyonu, mikrobiyolojik ve radyolojik bulguların kaybolması üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (37, 38).

Çocuklarda hidroksiklorokin kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmaması ve QT uzaması gibi yaşamı tehdit edici yan etkilerle karşılaşılabilme riski nedeniyle, EKG monitörizasyonu eşliğinde, ciddi olgularda ve eşlik eden risk etmeni olan çocuklarda kullanılması gerektiği ulusal rehberimizce bildirilmektedir. Doz olarak ilk gün 6,5 mg/kg/doz günde iki kez hidroksiklorokin sülfat; (en yüksek doz: 400

mg/doz) devamında 2–5. günlerde 3,25 mg/kg/doz günde iki kez (maksimum doz 200 mg/doz) önerilmektedir (24).

Favipiravir

Favipiravir, ebola ve influenza üzerinde etkili olduğu bilinen RNA polimeraz inhibisyonu yapan bir ajandır. Yan etkilerinin hafif ve kendini sınırlayıcı olduğu bilinen bu ilacın, yüksek dozlarda daha etkili olduğu ebola ile ilgili yapılan çalışmalardan bilinmektedir (39). Arbidol kullanan 120 hastayla favipiravir kullanan 116 hasta arasında yapılan karşılaştırmada, favipiravirin, arbidole göre öksürük ve ateşin düzelmesinde anlamlı etkisi olduğu, fakat klinik düzelleme süresinde fark saptanmadığı, yan etki olarak en sık rastlanan yan etkininse hiperürisemi olduğu bildirilmiştir (40). Çocuklarda COVID-19'da favipiravir kullanımıyla ilgili veriler yetersiz olmakla birlikte ebola konusundaki bilgiler yol gösterici olabilir. Favipiravir tabletin ezilerek kullanılabilmesi ve gıdalarla karıştırılarak verilebilmesi, çocuklarda kullanımda kolaylık yaratmaktadır. Ek olarak, favipiravirin metabolik yolunda bulunan aldehit oksidaz gibi, 12 ay ve üzerindeki çocuklarda aktif olan enzimlerin kullanılması, bu yaş grubu ve üzeri için ilacın kullanımını uygun kılmaktadır (41).

Remdesivir

Flavivirus ve coronavirus gibi, RNA virüslerine karşı geliştirilen geniş spektrumlu bir antiviral olan remdesivirin, COVID-19 tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak kanıtlanmış COVID-19 tanılı hastalardan 158'ine remdesivir verilmiş, plasebo grubu olarak 78 hasta alınmıştır. Ek olarak lopinavir-ritonavir, interferon ve kortikosteroid de kullanılan iki gruptan, remdesivir alan grupta daha hızlı klinik iyileşme gözlenmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (42).

Oseltamivir

İnfluenza tedavisinde kullanılan, nörominidaz inhibitörü olan oseltamivirin SARS-CoV-2'ye karşı invitro etkisi gösterilmemiştir. Çin'de COVID-19 salgının başladığı dönemde, influenza sezonu olması nedeniyle, ampirik olarak hastalara oseltamivir de verilmiştir (43).

Lopinavir-ritonavir

HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan lopinavir-ritonavirin SARS-CoV2'ye invitro etkili olduğuyla ilgili herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Lopinavir-ritonavir kullanımıyla ilgili ilk çıkan yayınlar olgu bazında ya da az sayıda hasta üzerinde yapıldığı için güvenilir bilgi vermezken, 199 erişkin hasta grubuyla yapılan bir çalışmada, lopinavir-ritonavir ve standart destek tedavi karşılaştırılmış ve lopinavir ritonavir etkili bulunmamıştır (44).

Arbidol

İnfluenza tedavisinde etkili olan ve SARS'a karşı invitro etkinliği gösterilmiş olan arbidolle ilgili geniş çaplı çalışmalar devam etmekte olup, 67 erişkin hastayla yapılan randomize olmayan bir çalışmada, arbidol alan hastalarda, almayanlara göre daha düşük ölüm oranı saptanmıştır, fakat etkinliği belirlemek için daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır (45).

Diğer tedaviler

Kortikosteroid

SARS-CoV-2 enfekte kritik hastalarda, akut akciğer hasarı ve ARDS tablosunda, inflamatuvar yanıtı kısıtlamak için steroid kullanımı sık tartışılan bir konu olmakla beraber, kortikosteroidlerin yan etkileri, sekonder enfeksiyon riski ve viral klirensin gecikmesi ihtimali, steroidlerin kullanımı konusunda çekinceler bulunmaktadır ve COVID-19 tedavisinde kritik bazı hastalar dışında rutin olarak önerilmemektedir (46). Sekiz kritik, COVID-19 pozitif çocuk hastayla ilgili yayınlanan bir olgu serisinde, beş hastada diğer destek tedavilerin yanısıra kortikosteroid kullanıldığı, bu hastalardan üçünün sağlıklı taburcu olduğu, iki hastanın da tedavilerinin devam ettiği bildirilmiştir (12). "Infectious Diseases Society of America", COVID-19 tedavi rehberinde steroid kullanımını ARDS tablosu varlığında önermiştir (47).

Antisitokin ve immünmodulatuvar tedaviler

Ciddi klinikte COVID-19 hastalarında, proinflamatuvar sitokinlerin arttığı ve bu sitokinlerin fazla miktarda salgınımıyla oluşan sitokin fırtınası tablosunun, kliniği etkilediği belirtilmiştir (48). IL-6 bu yolla, anahtar rol oynamaktadır. IL-6 üzerinden etki gösteren Tosilizumab, romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır. Yirmi hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tek doz tosilizumab tedavisiyle hastaların %91'inde klinik düzelleme bildirilmiştir (49). Bu ajanların kullanımıyla ilgili geniş çaplı, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

İmmünglobulin, konvalesan plazma

COVID-19 enfeksiyonunu geçirip iyileşen, donörlerden alınan plazmaların kritik hastalara transfuze edildiği, 5 hastalık bir olgu serisinde, hastaların klinik yarar gördüğü ve bu konuda daha fazla araştırma yapılmasının yararlı olabileceği belirtilmiştir (50). İmmünglobulin tedavisinin etkili olabilmesi içinse, donör havuzunda COVID-19 enfeksiyonunu geçirmiş olup, iyileşen hasta sayısında artış olması gerektiği vurgulanmaktadır. Üç kritik hastaya yüksek doz immünglobulin verilen bir çalışmada, hastaların klinik olarak yarar gördüğü bildirilmiştir (51).

Önleme

SARS-CoV-2'nin damlacık ve temas yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Toplum içerisinde enfekte çocuk oranının az

olması, çocuklarda enfeksiyonun asemptomatik seyretmesinden kaynaklanıyor olabilir ve bu nedenle çocuklar enfeksiyonun eşlik eden erişkin yaş grubuna bulaşında riskli bir gruptur. Doremalen (52) tarafından virüsün farklı yüzeylerde saatler, hatta günlerce canlı kalabileceği ifade edilmiştir. Bir başka çalışmada, hastalara ait gastrik tüp gibi ekipmanların üzerinde virüsün günlerce, hatta nazofarengeal örnekler negatifleştikten sonra bile saptanabileceği belirlenmiştir (53). Sonuç olarak el yıkayarak ya da alkol bazlı el dezenfektanlarıyla el hijyenini sağlamanın hem toplum içinde hem de sağlık hizmeti veren kurumlarda, yaşamsal öneme sahip olduğunu vurgulamak gerekir. Toplum içerisinde, sosyal mesafeyi korumak, öksürme ve hapşırma sırasında uygun hijyeni sağlamak, sosyal mesafenin korunamadığı noktalarda maske kullanmak koruma önerileri arasındadır (54). Sağlık hizmeti veren kuruluşlarda, standart, damlacık ve temas izolasyonu için gerekli kişiyel koruyucu ekipmanların (KKE) kullanılması, olası olgu tanımına uyan her hasta için, hastanın başvurduğu ya da yatışının yapıldığı birimlerde gerekli izolasyon alanı sağlanması, bu alanlara ziyaretin yasaklanması alınacak önlemler arasındadır. Koruyucu ekipmanların doğru kullanımını, sağlık çalışanlarının güvenliği için önemlidir. Kişiyel koruyucu ekipmanlarının giyilirken ve çıkarılırken, doğru sıralamaya uyulmamasının, sağlık çalışanlarının kendilerini infekte etme riskini artırdığı saptanmıştır (55).

Sonuç olarak çocuk yaş grubunda COVID-19, hafif seyrediyor gibi gözükmemektedir fakat kronik hastalıkları, malinitesi ya da immünsüpresyonu durumu olan çocuklarda ağır klinik izlenebileceği için bu çocukların COVID-19 enfekte erişkinlerden ayrılması önemlidir. Ağır olguların önemli bir kısmı süt çocuklarında bildirildiği için, bu yaş grubunun dikkatli izlemi önem kazanmaktadır. Çocukların da genelde içerisinde bulunduğu asemptomatik ve hafif seyirli kliniği olan hasta grubunun hastalığın yayılımında çok önemli bir rolü olduğu için, toplum içinde sosyal mesafeye dikkat edilmesi, koruyucu önlemlerin alınması ve temaslı olguların taranarak, yeni enfeksiyon kaynaklarının ortadan kaldırılması önem kazanmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.Ç., P.Ö.; Tasarım - H.Ç., P.Ö.; Denetleme - H.Ç.; Kaynaklar - H.Ç.; Malzemeler - H.Ç., P.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - P.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - H.Ç.; Literatür Taraması - P.Ö.; Yazıyı Yazan - P.Ö.; Eleştirel İnceleme - H.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.Ç., P.Ö.; Design - H.Ç., P.Ö.; Supervision - H.Ç.; Funding - H.Ç.; Materials - H.Ç., P.Ö.; Data Collection and/or Processing - P.Ö.; Analysis and/or Interpretation - H.Ç.; Literature Review - P.Ö.; Writing - P.Ö.; Critical Review - H.Ç.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Available at: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>. Accessed 11 January, 2020.
2. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report 15. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200204-sitrep-15-ncov.pdf?sfvrsn=88fe8ad6_4. Accessed February 5, 2020.
3. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause-China. 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>.
4. World Health Organization. Novel coronavirus. Available at: http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/novel-coronavirus-2019-ncov_old.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
6. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181–92.
7. Donà D, Minotti C, Costenaro P, Da Dalt L, Giaquinto C. Fecal-Oral Transmission of Sars-Cov-2 in Children: Is it Time to Change Our Approach? *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Apr 16. doi: 10.1097/Inf.0000000000002704. [Epub Ahead of Print].
8. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 411–5.
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–3.
10. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002; 532: 107–10.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.

12. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4. [Epub ahead of print].
13. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12;ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print].
14. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 May 1;NEJMc2007617. doi: 10.1056/NEJMc2007617. [Epub ahead of print].
15. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. [Epub ahead of print].
16. Robbins E, Ilahi Z, Roth P. Febrile Infant: COVID-19 in Addition to the Usual Suspects. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e81-e82.
17. Zheng F, Liao C, Fan QH, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci* 2020; 40: 275–80.
18. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663–5.
19. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 422–6.
20. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 1169–74.
21. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006; 78: 2166–71.
22. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53: 371–2.
23. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020 Mar 23. doi: 10.1111/apa.15270. [Epub ahead of print].
24. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması. Available at: https://www.tahud.org.tr/file/ac3d7f7f-752f-4f4f-97d4-3ea943204c8d/COVID-19_Rehberi-6-12.04.2020.pdf. Accessed April 14, 2020.
25. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
26. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020 Apr 10. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. [Epub ahead of print].
27. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1135–8.
28. Wang W, Xu Y, Gao Ret al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11;323(18):1843–4. doi: 10.1001/jama.2020.3786. [Epub ahead of print].
29. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. Accessed June 10, 2020.
30. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 747–56.
31. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, et al; Members of the San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *J Med Virol*. 2020 Mar 30;10.1002/jmv.25800. doi: 10.1002/jmv.25800. [Epub ahead of print].
32. Diao B, Wen K, Chen J, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *Med Rxiv* 2020 March 13. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032524>. [Ahead of print].
33. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26;200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print].
34. Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children?. *J Infect* 2020; 80: P671–93.
35. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 722–7.
36. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 20;dkaal14. doi: 10.1093/jac/dkaal14. [Epub ahead of print].
37. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print].
38. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine

- phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14: 72–3.
39. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 2016; 13: e1001967.
 40. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020 April 15. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>. [Ahead of print].
 41. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet* 2015; 385: 603–4.
 42. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020; 395: P15569–78.
 43. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–9.
 44. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99.
 45. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 16:ciaa272. doi: 10.1093/cid/ciaa272. [Epub ahead of print].
 46. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet* 2020; 395: 473–5.
 47. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27:ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478. [Epub ahead of print].
 48. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–4.
 49. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 10970–5.
 50. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020; 323: 1582–9.
 51. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa102.
 52. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564–7.
 53. Cai Y, Wu X, Zhang Y, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Contamination in Air and Environment in Temporary COVID-19 ICU Wards. *Research Square*. 2020 April 06.doi:10.21203/rs.3.rs-21384/v1. [Ahead of print].
 54. Adams J. Recommendation regarding the use of cloth face coverings, especially in areas of significant community-based transmission. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.htm>. Accessed June 10, 2020.
 55. Okamoto K, Rhee Y, Schoeny M, et al. Impact of doffing errors on healthcare worker self-contamination when caring for patients on contact precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019; 40: 559–65.