Özgün Araştırma / *Original Investigation*

DOI: 10.5578/ced.20229618 • *J Pediatr Inf 2022;16(4):234-238*

Uygulamada Hidroksiklorokin Kullanımına Veda Öncesi: COVID-19'lu Çocuklarda Hidroksiklorokin Tedavisine İlişkin Güvenlik Verilerimizin Değerlendirilmesi

Before Saying Farewell to Hydroxychloroquine Usage in Practice: Evaluation of Our Safety Data on Hydroxychloroquine Treatment in Children with COVID-19

Elif Kıymet[1](İD), Elif Böncüoğlu[1](İD), Şahika Şahinkaya[1](İD), Ela Cem[1](İD), Miray Yılmaz Çelebi[1](İD), Mine Düzgöl[1](İD), Aybüke Akaslan Kara[1](İD), Kamile Ötiken Arıkan[1](İD), Deniz Keskindil[2](İD), Nuri Bayram[1](İD), İlker Devrim[1](İD)

[1] *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*
[2] *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*

Makale atıfı: Kıymet E, Böncüoğlu E, Şahinkaya Ş, Cem E, Yılmaz Çelebi M, Düzgöl M ve ark. Uygulamada hidroksiklorokin kullanımına veda öncesi: COVID-19'lu çocuklarda hidroksiklorokin tedavisine ilişkin güvenlik verilerimizin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2022;16(4):234-238.

Öz

Giriş: Bu çalışmada, COVID-19'lu çocuklarda hidroksiklorokin (HCQ) kullanımının yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, Mart-Ağustos 2020 tarihleri arasında Türkiye'nin Ege bölgesinde bulunan çocuk enfeksiyon hastalıkları için üçüncü basamak bir referans hastanede yapılmıştır. Çalışmaya COVID-19 tanısıyla hastanede yatan ve hidroksiklorokin tedavisi verilen tüm çocuklar dahil edildi. Hastalara hidroksiklorokin tedavisi başlamadan önce ve tedavi sırasında belirlenen zamanlarda (hidroksiklorokin başlanmasının ardından birinci saatte, 24. saatte ve son hidroksiklorokin dozundan iki saat sonra) elektrokardiyogram (EKG) çekildi. Hastalar hastanede yattıkları sürece ve taburcu olduktan sonra birinci ve ikinci ayda hidroksiklorokin ile ilişkili yan etkiler açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hidroksiklorokin tedavisi alan COVID-19'lu 62 çocuk değerlendirildi. Bunların 35 (%56.5)'i kız, 27 (%43.5)'si erkekti. Ortalama yaş 13.7 ± 3.0 yıl (6.0-18.0 yıl) bulundu. Hastaneye yatmadan önce, hastaların hiçbirinde aritmi, kardiyovasküler hastalık veya herhangi bir kardiyotoksik ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Hastaların hidroksiklorokin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında çekilen takip EKG'lerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. On üç hastada (%20.9) bulantı, 10 hastada (%17.7) hafif karın ağrısı oldu. Hastaların hiçbirinde aritmi gözlenmedi.

Sonuç: Hastalarımızda herhangi bir kardiyak yan etki gözlenmedi. Ancak, büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar olmadan HCQ tedavisinin güvenliği ile ilgili öneride bulunmak mümkün değildir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), hidroksiklorokin (HCQ), ağır akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the adverse effects of hydroxychloroquine (HCQ) in children with COVID-19.

Material and Methods: This study was conducted between March-August 2020 at a referral tertiary hospital for pediatric infectious diseases in the Aegean Region of Turkey. All hospitalized children with COVID-19 who were received HCQ include in this study. An electrocardiogram (ECG) was performed prior to the initiation of HCQ and at certain times (first and 24th hours of HCQ administration and two hours after the final dose of HCQ) during treatment. Adverse effects associated with HCQ were evaluated during the hospitalization and also the first and second months after discharge.

Results: A total of 62 children with COVID-19 who administered HCQ treatment were evaluated. Of these, 35 (56.5%) were girls and 27 (43.5%) were boys. The mean age 13.7 ± 3.0 years (range 6.0 to 18.0 years). Prior to the admission, none of the patients had arrhythmia, cardiovascular disease, or any cardiotoxic drugs usage. There was no abnormality on the baseline and following ECGs during the treatment with HCQ. Thirteen patients had nausea (20.9%) and 10 patients (17.7%) had mild abdominal pain. None of the patients had no arrhythmia.

Conclusion: No cardiac side effects were observed in our patients. However, it is not possible to give a general statement on the safety data of HCQ therapy without any randomized controlled large-scale studies.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), hydroxychloroquine (HCQ), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Elif Kıymet

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İzmir-Türkiye

E-mail: elifkiymet_1264@hotmail.com

Geliş Tarihi: 29.11.2021 **Kabul Tarihi:** 19.03.2022 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.12.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak tanımlanan ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu, Aralık 2019'da Wuhan'da çok sayıda viral pnömoni vakasının nedeni olarak tanımlanmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020'de COVID-19'u pandemi ilan etmiştir (2).

COVID-19 pandemisinin başlangıcında en etkili tedavi stratejisini belirlemek amacıyla, lopinavir-ritonavir, hidroksiklorokin (HCQ), remdesivir, azitromisin, oseltamivir, favipravir ve ribavirin gibi çeşitli ilaçlar, spesifik bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (3). Sıtmaya karşı yaygın şekilde kullanılan ve otoimmün hastalık ilacı olan klorokin, ilk olarak Çin'de SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel bir antiviral ilaç olarak rapor edilmiştir (4). Wang ve arkadaşları, klorokinin virüsün girişi ve giriş sonrası aşamalarda işlev gördüğünü, dolayısıyla virüs kontrolünde *in vitro* ortamda oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur (4).

Maliyet etkinliği ve kolay erişilebilirliğinin yanı sıra HCQ, özellikle sıtma olmak üzere COVID-19 dışı hastalıkların tedavisinde iyi bilinen bir güvenlilik profiline sahiptir. Öte yandan, ilacın daha yüksek dozlarda uzun süre kullanımı ile ilişkili potansiyel yan etkileri de akılda tutulmalıdır. Gastrointestinal semptomlar, kaşıntı ve dermatolojik değişiklikler daha sık görülen yan etkilerdir. HCQ'nun nadir fakat ciddi yan etkileri arasında proksimal kas miyopatisi, kardiyotoksisite (uzamış QT, aritmi) ve geri dönüşü olmayan retinopati yer alır (5).

Özellikle COVID-19'lu çocuklarda HCQ'nun yan etkileri ve etkililiği hakkında sınırlı kanıt vardır. Bu çalışmanın yürütüldüğü merkezde tüm hastalar Sağlık Bakanlığı'nın ulusal kılavuzlarına göre tedavi edilmiştir. Bu retrospektif kohort çalışması, çocuklarda COVID-19 tedavisinde HCQ kullanımının yan etkilerine odaklanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Mart 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında Türkiye'nin Ege Bölgesi'nde çocuk enfeksiyon hastalıkları için üçüncü basamak bir sevk hastanesi olan S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülmüştür. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar), hastanede yatış süresi (LOS), HCQ tedavisinin dozu, süresi ve sonucu dahil olmak üzere hasta verileri, tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak toplanmıştır.

Çalışma merkezinde altı yaşından büyük tüm hastalar, tanı ve tedavi stratejileri de dahil olmak üzere Sağlık Bakanlığı'nın ulusal kılavuzlarına uygun şekilde tedavi edilmiştir. Ulusal kılavuzların ve global otoritelerin tavsiyelerine göre, pandeminin başlangıcından Ağustos 2020'ye kadar HCQ sülfat, ilk gün günde iki kez 6.5 mg/kg dozunda oral yolla uygulanmıştır (ilk gün maksimum doz 400 mg/doz). Daha sonra ikinci ila beşinci günler arasında günde iki kez 3.25 mg/kg/doz (2-5. günlerde maksimum doz 200 mg/doz) verilmiştir (6). Hastane protokolüne göre serum glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği taranmıştır (7). Tüm hastalarda HCQ başlamadan önce elektrokardiyogram (EKG) çekilmiştir; HCQ tedavisinin birinci ve 24. saatlerinde kontrol EKG'leri izlenmiştir. Son EKG, son HCQ dozundan iki saat sonra çekilmiştir. Hastalar deri döküntüsü, kaşıntı, karın ağrısı, diyare, iştahsızlık, baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi ve bulanık görme gibi yaygın HCQ yan etkileri açısından değerlendirilmiştir. HCQ adayı olmayan ve görme ile ilgili soruları cevaplayacak bilişsel kapasitesi bulunmayan altı yaşından küçük hastalara hidroksiklorokin verilmemiştir. Hastalara rutin olarak retina muayenesi yapılmamıştır. Akış algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.

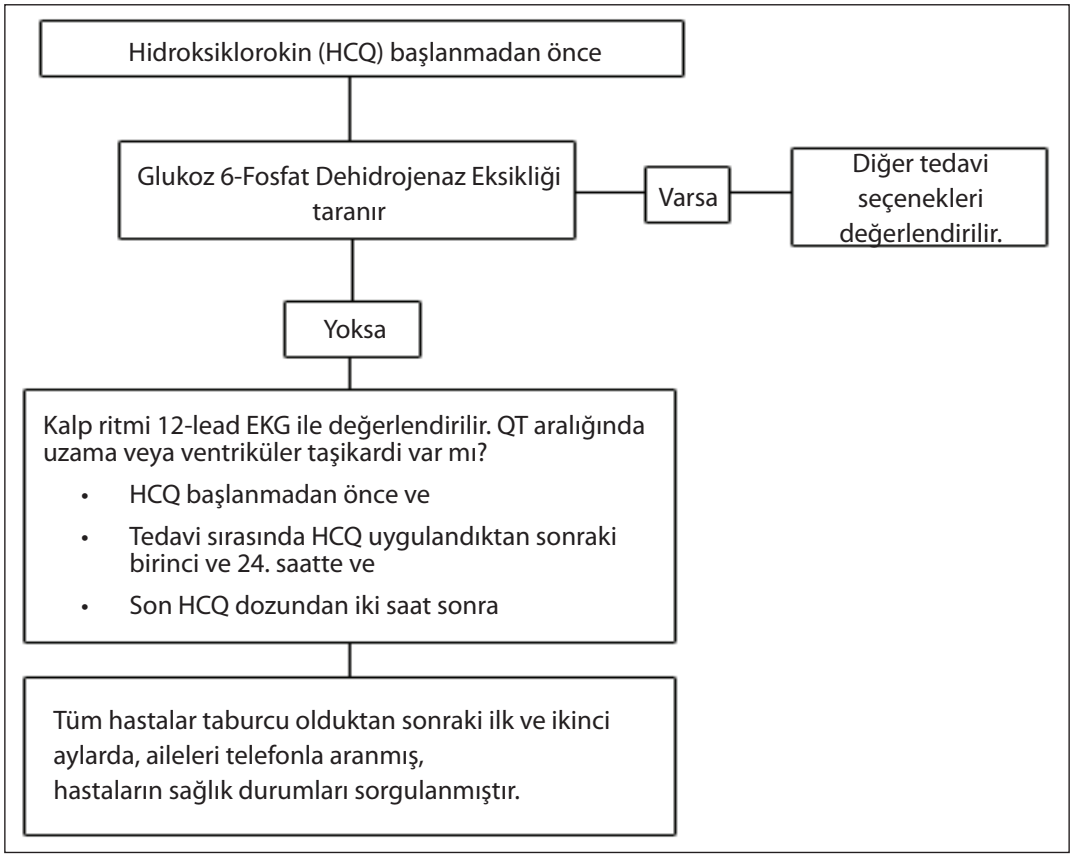
Tablo 1. Hastaların genel özellikleri ve hidroksiklorokin kullanımına bağlı yan etkiler

Cinsiyet	n (%)
Kız	35 (56.5)
Erkek	27 (43.5)
Age (mean)	13.7 ± 3.0 (6-18 yaş)
	n (%)
Altta yatan hastalık	10 (16.1)
Astım	5 (8.1)
Serebral palsi	2 (3.2)
Ailevi Akdeniz Ateşi	1 (1.6)
İdiopatik trombositopenik purpura	1 (1.6)
İmmün yetmezlik	1 (1.6)
Hastanede yatış süresi (ortalama)	6.5 ± 3.8 gün (5-28 gün)
Yan etkiler	n (%)
Bulantı	13 (20.9)
Karın ağrısı	10 (17.7)
Diyare	Gözlenmedi
Deri döküntüsü veya kaşıntı	Gözlenmedi
Görme problemleri	Gözlenmedi
Kulak çınlaması	Gözlenmedi
Aritmi	Gözlenmedi

Tüm hastalar taburcu olduktan sonraki ilk ve ikinci aylarda, aileleri telefonla aranmış, hastaların sağlık durumları sorgulanmıştır.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca, HCQ tedavisi alan COVID-19'lu toplam 62 çocuk değerlendirildi. Ortalama yaş 13.7 ± 3.0 idi (aralık 6.0-18.0 yaş). Hastaların 35 (%56.5)'i kız, 27 (%43.5)'si erkekti. Hastaların 10 (%16.1)'unda altta yatan hastalık vardı; bu hastaların beşinde bronşiyal astım, ikisinde serebral palsi ve birer hastada ailevi Akdeniz ateşi, idiyopatik trombositopenik purpura ve immünyetmezlik vardı. Ortalama hastanede yatış süresi 6.5 ± 3.8 gündü (aralık 5.0 ila 28.0 gün). Tüm hastaların serum G6PD düzeyleri normal sınırlar içindeydi.



Şekil 1. Akış algoritması.

Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde başvuru öncesi aritmi, kardiyovasküler hastalık veya herhangi bir kardiyotoksik ilaç kullanımı yoktu. Başlangıç EKG'sinde ve tedavi sırasında çekilen takip EKG'sinde herhangi bir anomali yoktu. Hastaların EKG'lerinde QTc aralığı yaşlarına göre normaldi. HCQ tedavisi öncesi ve sonrasında hiçbir hastada QTc uzaması gözlemlenmedi. Yan etki olarak 13 hastada (%20.9) bulantı, 10 hastada (%17.7) hafif karın ağrısı görüldü. Bu şikayetlerin hiçbiri, HCQ tedavisine ara verilmesini veya kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli değildi. Hastalarda herhangi bir deri döküntüsü ve görme sorunu gözlemlenmedi.

İki hastanın ailelerine taburcu sonrası telefonla ulaşılamadı. Geriye kalan 60 hastanın durumu hakkında yapılan telefon görüşmelerine göre, hastalarda uzun dönemde HCQ ile ilişkili herhangi bir ölüm veya şikayet görülmedi.

Tartışma

Bu retrospektif çalışma, HCQ tedavisi uygulanan en geniş pediyatrik popülasyonlardan birini içermektedir; çalışma COVID-19'lu çocuklarda HCQ tedavisi ile ilişkili ciddi bir istenmeyen etki görülmediğini vurgulamaktadır. Hastalarda görülen yan etkiler, tedavinin kesilmesine gerek olmayan şiddette ve gastrointestinal sistem ile yakından ilişkili yan etkilerdir.

Retrospektif, gözlemsel bir çalışma, hidroksiklorokin kullanımının COVID-19'da mortaliteyi azalttığını bildirmiştir (8). DSÖ koordinasyonunda yürütülen Solidarity çalışmasının sonuçları, HCQ'nun hastanede yatan COVID-19 hastalarında genel mortalite, ventilasyonun başlanmasına kadar geçen zaman ve hastanede kalış süresi üzerinde çok az etkisi olduğunu veya hiç etkisi olmadığını göstermiştir. Diğer yandan, çok merkezli, büyük, randomize, kontrollü bu çalışmanın, HCQ kullanımının ciddi yan etkilerle ilişkili olmadığını ortaya koyduğu belirtilmelidir (9). Yapılan bir meta-analiz sonucunda, HCQ kullanımı ile klinik seyirde, mortalitede önemli bir düşüş gibi herhangi bir ilerleme kaydedilmezken, HCQ tedavisi daha yüksek oranda EKG anomalisi ve aritmi riski ile ilişkilendirilmiştir (10). Başka bir meta-analiz, HCQ ile tedavi edilen grupta genel mortalitenin 2.5 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (11).

Sağlık otoritelerinin COVID-19 tedavisinde HCQ kullanımına ilişkin tavsiyeleri, pandemi sırasındaki literatür verilerine göre farklılık göstermiştir. Mart 2020'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), HCQ'nun COVID-19 hastalarında uygulanmasına izin veren bir Acil Kullanım İzni (EUA) yayınlamıştır. Ancak FDA, 15 Haziran 2020 itibarıyla, HCQ'nun potansiyel faydalarının potansiyel risklerinden daha baskın olmayabileceği gerekçesiyle EUA'yı iptal etmiştir (12,13). Kendi

ulusal kılavuzlarımızda ise HCQ'nun Mayıs 2021'e kadar Sağlık Bakanlığı'nın ulusal kılavuzlarında tedavi seçenekleri arasında yer almasına rağmen, 20 Mayıs 2021'de yapılan güncelleme sonrası tedavi seçeneklerinden HCQ kaldırılmıştır (7,14).

COVID-19'lu çocuklarda HCQ'nun etkisi hakkında güvenilir veri bulunmamaktadır. Yukarıda belirtilen meta-analizde HCQ tedavisine bağlı olarak yan etkilerin arttığını bildirmiş olsa da (10,11), bu bulguların aksine, mevcut popülasyonda kardiyak sistem tutulumuna bağlı herhangi bir yan etki görülmemiştir ve hastaların hiçbirinde COVID-19 ile ilişkili mortalite veya morbidite gözlemlenmemiştir. Ayrıca taburcu sonrası da hiçbir hastada yan etki görülmemiştir. Bununla birlikte, retrospektif tasarımı ve randomizasyonun bulunmaması nedeniyle, mevcut çalışmada HCQ'nun etkililiği araştırılamamıştır. Belirtilen meta-analizde incelenen çalışmaların hasta grupları ağırlıklı olarak yetişkinlerdir. Altta yatan kronik kalp hastalıkları, aritmi veya kardiyotoksik etkiye yol açma ihtimali olan ilaçların kullanımı gibi bazı durumlar yetişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. Bu, HCQ kullanımının potansiyel risklerini artırmış olabilir. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada, Türkiye'deki 78 SARS-CoV-2 PCR pozitif çocuğa HCQ tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada bildirildiği üzere, HCQ yan etkisi sonucu hiçbir çocukta EKG anomalisi gözlemlenmemiştir (15). Bu bulgular bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bu nedenle, çocuklarda COVID-19 tedavisinde HCQ'nun güvenli ve yararlı olabileceğini düşündük.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak, bu retrospektif bir çalışmadır ve randomize klinik çalışmalara kıyasla doğası itibarıyla birtakım kısıtlılıkları vardır. İkincisi, çalışma tek bir merkezin hastalarını içermektedir. Üçüncüsü, bu çalışma sadece HCQ'nun olumsuz etkilerine odaklanmış, etkililiğini değerlendirmemiştir. Bununla birlikte, çalışmanın COVID-19 tedavisi olarak HCQ verilen en büyük pediyatrik popülasyonlardan birini ele aldığı vurgulanmalıdır. Çalışmanın bir diğer değerli özelliği ise, literatürde çocuklarda HCQ kullanımını değerlendiren çalışmaların oldukça nadir olmasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada HCQ tedavisi sırasında hastaların %20.9'unda karın ağrısı ve bulantı gibi hafif ve geçici yan etkiler tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalarımızda herhangi bir kardiyak yan etki gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, yukarıda belirtilen kısıtlılıklar nedeniyle, herhangi bir randomize kontrollü büyük ölçekli çalışma olmadan HCQ tedavisinin güvenlilik verileri hakkında genel bir çıkarım yapmak mümkün değildir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Onay numarası: 546-2021/08-06, Karar tarihi: 21.04.2021).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- İD; Tasarım- İD, NB, EK; Denetleme- İD, NB, EK; Resource- KÖA, DK; Veri toplanması ve/veya işlemesi- EK, EB, ŞŞ, EC, MYÇ, MD; Analiz ve/veya yorum- AAK, KÖA, DK, İD, NB; Literatur taraması - All of authors; Writing- Yazıyı yazan; Eleştirel inceleme- İD, NB, AAK.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5*
2. *WHO. (World Health Organization): Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-51. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. (Accessed date: 13.06.2021).*
3. *Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus dieseas (COVID-19): A review. Jama 2020;323(18):1824-36. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019*
4. *Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30(3):269-71. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0*
5. *Taylor WRJ, White NJ. Antimalarial drug toxicity: A review. Drug Saf 2004;27(1):25-61. https://doi.org/10.2165/00002018-200427010-00003*
6. *T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38596/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedavipdf.pdf. (Accessed date: 30.05. 2021).*
7. *Oymak Y, Karapinar TH, Devrim İ. Why G6PD deficiency should be screened before COVID-19 treatment with hydroxychloroquine? J Pediatr Hematol Oncol 2021;43(1):35-6. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001864*
8. *COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. Eur J Intern Med 2020;82:38-47. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019*
9. *Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. N Engl J Med 2021;384(6):497-511. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184*
10. *Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo R, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and HCQ for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med 2020;35(11):3308-14. https://doi.org/10.1007/s11606-020-06146-w*
11. *Hussain N, Chung E, Heyl JJ, Hussain B, Oh MC, Pinon C, et al. A meta-analysis on the effects of hydroxychloroquine on COVID-19. Cureus 2020;12(8):e10005. https://doi.org/10.7759/cureus.10005*
12. *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and HCQ. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus- covid- 19- update- fda-revokes- emergency- use- authorization- chloroquine- and. (Accessed date: 18.01.2021).*

13. *FDA Memorandum RE: Revocation of EUA for chloroquine and HCQ in the treatment of COVID-19. Available from: https://www.fda.gov/media/138945/download. (Accessed date: 13.06.2021).*

14. *T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40739/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedavipdf.pdf (Accessed date: 30.05.2021).*

15. *Soysal A, Gönüllü E, Arslan H, Kibar B, Pop S, Yurttaş G, et al. PED-COVID19 study group Comparison of clinical and laboratory features and treatment options of 237 Comparison of clinical and laboratory features and treatment options of 237 symptomatic and asymptomatic children infected with SARS-CoV-2 in the early phase of the COVID-19 pandemic in Turkey. Jpn J Infect Dis 2020;74(4):273-9. https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.781*