

COVID-19 İLİŞKİLİ DOLAŞIM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA ŞOKUN TANIMLANMASI VE TEDAVİ İLKELERİ

Tanıl Kendirli, Dinçer Yıldızdaş, Oğuz Dursun, Ayşe Berna Anıl, Murat Anıl, Agop Çıtak, Demet Demirkol, Murat Duman, Eylem Ulaş Saz, Esra Şevketoğlu, Özlem Tekşam

DİKKAT: Bu protokolda yer alan bilgiler bir hekimin profesyonel görüşünün yerine geçmez; tanı veya tedavi için tek başına kullanılamaz; sadece genel bilgi amacıyla verilmektedir.

İçindekiler

1. COVID-19 İlişkili Dolaşım Bozukluğu Olan Çocuklarda Şokun Tanımlanması ve Tedavi İlkeleri
 2. Kaynaklar
- Şekil 1. COVID-19'la ilişkili dolaşım bozukluğu olan çocuklarda tedavi ilkeleri akış şeması

Kısaltmalar

- KKE** : Kişisel Korunma Ekipmanları
MIS-C : Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom
NİMV : Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
PARDS : Pediyatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
YANKOT : Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi
İMV : İnvaziv Mekanik Ventilasyon
MODS : Çoklu Organ Yetmezliğini
CO : Kalp Debisi
CI : Kardiyak İndeks
SVR : Sistemik Vasküler Direnç
ScvO₂ : Santral Venöz Oksijen Satürasyon
KDZ : Kapiller Geri Dolum Zamanı
SIRS : Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu
TAMOF : Trombositopeni İlişkili Çoklu Organ Yetmezliği
MAS : Makrofaj Aktivasyon Sendromu
PiCCO : Pulse Contour Cardiac Output
FATD : Femoral Arteriyel Termodilüsyon

COVID-19 İlişkili Dolaşım Bozukluğu Olan Çocuklarda Şokun Tanımlanması ve Tedavi İlkeleri

COVID-19 ilişkili dolaşım bozukluğu erişkin çalışmalarına göre %1-35 arasında değişmektedir. COVID-19 çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyretmekle birlikte çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi Pediyatrik Akut Solunum Sıkıntısı sendromu (PARDS) ve dolaşım bozukluğu yaptığı gözlemlenmiştir. Erişkinlerde dolaşım bozukluğunun nedeni temel olarak kardiyak disfonksiyon olarak tanımlansa da, çocuklarda dolaşım bozukluğunun temel nedeninin aşırı sitokin salınımı ile ilişkili Hiperenflamasyon sendromu olduğu bununla ilişkili olarak sepsis tablosu, şok bulgularının ortaya çıktığı tanımlanmıştır. Bu tablolar özellikle İngiltere ve Amerika'daki çocuklarda COVID-19 saptanan ya da temas öyküsü olan çocuklarda tanımlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda dolaşım bozukluğunun nedeni olarak yüksek ateş, kardiyak disfonksiyon ve dolaşım bozukluğu birlikteliği ile Kawasaki-like sendromu, pediyatrik multisistemik inflamatuvar sendrom (PMIS) ve en son olarak çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlanmıştır. Bu klinik tablolar çocuklarda giderek artan sayıda tanımlanmaktadır.

COVID-19 hastalarında dolaşım bozukluğunun değerlendirilmesi ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken temel noktalar aşağıda verilmiştir. Dolaşım bozukluğunun temel nedeni kardiyak disfonksiyon ve sitokin salınımının yarattığı şok tablosudur. Hastaların klinik ağırlığını belirlemede lenfopeni, D-dimer seviyesinde artış ve kardiyak disfonksiyon (troponin, NT-pro BNP), prokalsitonin, ferritin düzeyi belirleyicidir. COVID-19 ilişkili dolaşım bozukluğu olan hastalarda dolaşım desteğinin temel akış algoritması Şekil 1'de verilmiştir. Aşağıda maddeler halinde dolaşım bozukluğu olan COVID-19 çocuk hastada dikkat edilecek temel noktalar, tedavi ilkeleri maddeler halinde verilmiştir.

1. COVID-19 olan hastaların dolaşımını değerlendirme ve tedavi uygulamalarında kişisel korunma ekipmanları (KKE) kullanılmalıdır.
2. Hastalar solunum sıkıntısı/yetmezliği açısından değerlendirilirken eş zamanlı olarak ilk birkaç dakika içinde dolaşım bozukluğu (şok) açısından da değerlendirilmelidir.
3. COVID-19 ilişkili şoku değerlendirmede optimal bir belirteç yoktur, ancak hastaları değerlendirirken genel görünüm, bilinç değişikliği, deri rengi, periferik nabızlar, kapiller geri dolum zamanı (KDZ) (normal ≤ 2 sn), solunum sayısı, kan basıncı, idrar miktarı, serum laktat düzeyi önemlidir.
4. Hastaların ihtiyacına göre yüksek konsantrasyonda oksijen [rezervuarlı oksijen maskesi veya yüksek akımlı oksijen tedavisi (YANKOT)], veya mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. YANKOT uygulaması yapılacak ise virüs saçılmasını önlemek için hastanın YANKOT pronglarının üzerine cerrahi maske takılmalı ve mümkünse ise negatif basınçlı bir odaya hastanın izlenmesi önemlidir.
5. Hasta görüldüğü andan itibaren solunum sıkıntısı/yetmezliği açısından değerlendirilmeli ve varsa PARDS açısından değerlendirilmelidir. Hastanın ihtiyacına göre noninvaziv mekanik ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) düşünülmelidir.
6. Dolaşım bozukluğu olan hastalara ABC değerlendirmesi bittiğinde damaryolu yoksa veya açılmıyorsa kemikçi yol düşünülmelidir. Temel tedaviler başladıktan sonra en kısa sürede mümkün ise ultrason eşliğinde santral venöz kateter takılmalıdır.
7. Herhangi bir laktat seviyesini şok ilişkili çoklu organ yetmezliğinin ağırlığını değerlendirmede kullanmayı öneremeyiz. Ancak laktat seviyesinde değişim ve hızı hastanın iyileşme ya da ağırlaşmasının önemli bir belirteçidir.
8. Dolaşım bozukluğu olan hastalarda olası sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürü alınmalı, ancak bu antibiyotik tedavisini geciktirmesine neden olmamalıdır.
9. COVID-19 pozitif hastalarda şok bulguları varsa sekonder bakteriyel enfeksiyon olasılığı için toplumdan kökenli olanlarda geniş spektrumlu antibiyotik, hastane ortamında enfekte olmuş yoğun bakımda kazanılmış enfeksiyonlarda ise o yoğun bakımın florasını kapsayacak antibiyotikler başlanmalıdır.
10. Çocuk acil veya yoğun bakım şartları yeterli ise şoku olan çocuklarda bir saatten fazla sürede 40-60 mL/kg (her dozda 10-20 mL/kg) sıvı bolusu verilmelidir. Her 10-20 mL/kg IV sıvı sonrası kalp hızı, kan basıncı, KDZ, karaciğer büyüklüğü, akciğer sesleri, idrar çıkışı değerlendirilmelidir. COVID-19 hastalarında dolaşım bozukluğunun nedeni kardiyak disfonksiyon olabileceği için bolus sıvı tedavisi konusunda dikkatli olunmalıdır. Hasta başlangıçta klinik olarak kalp yetersizliği bulguları, S3 gallop, karaciğerde büyüme açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. COVID-19 hastalarında şokun tek ve temel nedeni her zaman kalp yetersizliği olmadığı için hastada kalp yetersizliği bulgusu yoksa sıvı bolus verilmelidir.
11. Çocuk yoğun bakım şartları yoksa ve kan basıncı normale sıvı bolusu verilmelidir.
12. Çocuk yoğun bakım şartları yok ve hipotansiyon varsa 40 mL/kg >1 saatten fazla sürede verebilirsiniz ve etkinlik açısından değerlendirilmelidir.

13. Sıvı olarak %0,09 NaCl, Ringer Laktat, Hartman, Isolyte-S, ve solüsyonu gibi kristaloidler kullanılabilir.
 14. Albümin şokun tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır.
 15. Kristaloid olarak dengeli solüsyonlar (Ringer laktat, Hartman solüsyonu gibi), %0,9 NaCl'ya göre tercih edilebilir. Bu konuda kesin bilgi olmamakla birlikte serum fizyolojijin; hiperkloremik metabolik asidoz, Sistemik Enflamatuvar Yanıt sendromu artışı, böbrek hasarı yaptığını gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur. Serum fizyolojik daha kolay ulaşılabilir olması, ucuz ve yukardaki yan etkisi net olmadığı için serum fizyolojik hala kullanılabilir.
 16. Diğer sentetik kolloidler ve gelatin kullanılmamalıdır.
 17. Hedef ortalama arteryel basınç kullanımı konusunda bilgi yetersizdir.
 18. Yatak başında soğuk/sıcak septik ayırımı yapılmasına gerek yoktur.
 19. İleri hemodinamik monitorizasyon yöntemleri olarak kalp debi, Kardiyak indeks, sistemik vasküler direnç ve santral venöz oksijen satürasyon ölçümü önerilmektedir.
 20. Hastalar için sıvı tedavisinde karar verirken santral venöz basınç (CVP) ölçümü yapılmalı ve 8-12 mmHg arasında tutulmalıdır.
 21. Hastaları değerlendirirken sistolik kan basıncına göre hipotansiyon sınırı aşağıda verilmiştir.
 - Yenidoğan-1 yaş: <70 mmHg
 - 1-10yaş: <70+ 2x yaş
 - >10yaş: <90 mmHg
- Ya da yaşa göre perfüzyon basıncı (MAP-CVP) kullanılabilir. Yaşa göre normal perfüzyon basıncı değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yaşa göre normal kalp hızı aralığı ve perfüzyon basıncı alt sınırı		
Yaş	Kalp hızı (/dk)	Perfüzyon basıncı (MAP-CVP)
Yenidoğan	110-160	(55+ yaş X1,5) = 55
İnfant (<2 yaş)	90-160	(55+ yaş X1,5) = 58
Çocuk (7 yaş)	70-150	(55+ yaş X1,5) = 65
MAP: Ortalama arteryel basınç, CVP: Santral venöz basınç		

22. Sıvıya yanıt vermeyen şok tablosunda inotrop kullanılmalıdır. Burada ilk ilaç olarak adrenalin veya noradrenalin kullanılabilir. Adrenalin ve/veya noradrenalin temin edilemiyorsa dopamin kullanılabilir. Adrenalin ve noradrenalin kullanımında klinisyenin tercihi, hastayla ilgili faktörler ve ilacın temini gibi faktörler belirleyicidir. Her iki katekolaminin periferden verilmesi ile ilgili net bir bilgi yoktur, ancak dilüe edilerek dikkatli bir şekilde sağlam bir periferik damar yolundan verilebilir. Ancak en kısa sürede ultrason eşliğinde santral venöz kateter takılması hedeflenmelidir.
23. Sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen şok bulguları düzelmeyen hastalarda hidrokortizon kullanımının yararlı olduğu konusunda net bir bilgi yoktur. Sıvı ve inotrop/vazopresöre yanıtız hastada hidrokortizon verilebilir.
24. COVID-19 olan hastalarda hipokseminin yanında, sıvı ve katekolamin dirençli şok nedeniyle de solunum desteği sağlanmalıdır. Hipoksemi ve dolaşım bozukluğu birlikte olan hastalarda İMV kararında geç kalınmamalıdır.
25. Dolaşım bozukluğu olan hastalarda entübasyon sırasında sedasyon amaçlı ketamin verilmelidir. Etomidat kullanılmasından kaçınılmalıdır. Ayrıca entübasyon yaparken video laringoskop kullanılmalı ve KKE mutlaka kullanılmalıdır.
26. Sıvı ve katekolamin dirençli şok olması halinde pnömotoraks, kalp tamponadı, intraabdominal hipertansiyon açısından hastalar değerlendirilmelidir. Kardiyak yapı ve fonksiyonlar açısından ekokardiyografi yapılmalıdır.
27. Standart tedavilere yanıt vermeyen, hipoksemi yanında ciddi dolaşım bozukluğu olan hastalarda İnotrop skoru >100 ise, kardiyak arrest gelişirse venoarteryel ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu düşülmelidir.
28. Hızlıca kan şekeri kontrolü önemlidir. Hipoglisemi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Sıkı kan şekeri kontrolü ve kan şekerini <140 mg/dL'nin altında tutmak için insülin kullanmayınız. Bizim önerimiz >180 mg/dL üzerinde seyrediyorsa insülin kullanılabilir.
29. Rutin ve bağışıklık sistemiyle ilgili sorunu olamayan hastalarda intravenöz immünoglobulin kullanmayınız.
30. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda sepsis tablosu veya sepsisle ilişkili çoklu organ yetmezliği olan hastalarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonunu Hb düzeyi <7 g/dL olmadıkça verilmesini önermiyoruz.
31. Stres ülser profilaksisini, rutin olarak kullanılmasını önermiyoruz. Ancak burada da 48 saatten uzun süre MV'de ise, çoklu organ yetmezliği var ise, koagülopatisi mevcut ise verilebilir.

32. Derin ven trombozu profilaksisini, rutin olarak önermiyoruz. Ancak yarar göreceğinizi düşündüğünüz obesite, kanser hastalarında ve özel hasta gruplarında kullanabilirsiniz.
33. Enteral beslenme, vazoaaktif ilaç alan hastalarda rutin olarak kesilmemelidir. Hastaların enteral beslenmeyi tolere ediyorsa enteral beslenme erkenden başlanmalıdır.
34. Enteral beslenme parenteral beslenmeye tercih edilmelidir. Parenteral beslenme için 5-7 gün beklenmelidir.
35. Sürekli böbrek destek tedavilerini ve diğer sitokin uzaklaştırıcı yöntemleri COVID-19 pozitif olan hastalarda rutin ve sitokin uzaklaştırmak için kullanılmasını önermiyoruz. Ancak hastalarda sıvı yükü (>%10), akut böbrek hasarı ve metabolik dengesizlik varsa kullanılmalıdır.
36. COVID-19 hastalarında rutin taze donmuş plazma verilmemelidir. Ancak hastalar tromsitopeni ilişkili çoklu organ yetmezliği ve Makrofaj Aktivasyon sendromu açısından değerlendirilmelidir. Her iki tanıda da rutin olarak total plazma değişiminin kullanımı için yeterince bilgi yoktur. Ancak hasta bu hasta grubunda Sitokin Salınımı sendromu, sitokin fırtınası, Hiperinflamasyon sendromu (MIS-C) bulguları varsa total plazma değişimi konusunda hasta bazında değerlendirilerek karar verilmelidir. Benze tablolar da immün-modülatör olarak intravenöz immüno globulin, tocilizumab, anakinra, mezenkimal kök hücre, konvalesen plazma kullanımı açısından hasta bazında karar verilmelidir. Hiçbir tedavinin etkinliği kesin olarak gösterilmemiştir.

Kaynaklar

1. Dong Y, Mo X, Qi X, Hu Y, Jiang F, et al. Epidemiologic characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020.
2. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *New Engl J Med* 2020.
3. Moore J, June CH. Cytokine release syndrome. *Science* 2020;368:473-4.
4. Dufort E, Koumans E, Chow EC, Rosenthal EM, Muse A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383:347-58.
5. WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization website, May 9, 2020.
6. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypothesis. *Lancet* 2020;395:1517-20.
7. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;1-2.
8. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020;8:506-17.
9. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020;1-9.
10. Munoz AC, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, et al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:49.
11. Kamali AM, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis* 2020;52:427-29.
12. Jones VG, Mills M, Saurez D, Hogan CA, Yeh D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020;10:537-40.
13. Harahsheh A, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki Disease during the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. *J Pediatr* 2020;S0022-3476:30556-4.
14. Murthy S, Cox PN. Infectious syndromes in the pediatric intensive care unit. In Fuhrman BP, Zimmerman JJ (editors), *Pediatric Critical Care*, 5th edition, Elsevier, Philadelphia 2017:1499-500.
15. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot P, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364:2483-95.
16. Duman M, Şevketoğlu E, Arslanköylü AE, Köroğlu F, Yılmaz HL, ve ark. Çocuklarda sepsis ve septik şok protokolü, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği 2018;1-22.
17. Alhazzani V, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020;48:440-69.
18. Weiss SL, Peters M, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, 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;21:52-106.

Şekil 1. COVID-19'la ilişkili dolaşım bozukluğu olan çocuklarda tedavi ilkeleri

5. dk	Solunum sıkıntısı/yetmezliği, bilinç değişikliği, perfüzyon bozukluğunu tanı Yüksek konsantrasyonda oksijen ver, monitörize et. PARDS varsa NİMV/İMV düşün, İV/İO damar yolu sağla
	Başlangıç Resüsitasyon: Kristalloid (Tamponize/Dengeli Kristalloid) Solüsyon 20 mL/kg iv puşe, perfüzyon düzelene kadar devam et, $\geq 40-60$ mL/kg >1 saat, - (Akciğerde raller ve hepatomegali gelişmediği sürece) - (ÇYB şartları yok ise 40 mL/kg) Hipoglisemi/hipokalsemiyi düzelt. Antibiyotik başla.
	Şok Düzelmiyor
15. dk	Sıvıya dirençli şok: İV/İO inotrop başla. Tercihen adrenalin veya noradrenalin düşün (0,05-0,3 μ gr/kg/dk) Mümkünse ultrason kullanarak santral venöz kateter tak. Entübe değil ise entübasyon için düşün Sedasyon için İV/İO/İM atropin - ketamin Adrenalin/Noradrenalin temin edilemiyor ise Dopamin başla
60. dk	Katekolamin dirençli şok: Sıvı ve İnotrop/Vazopresöre yanıtız hastada hidrokortizon başlanabilir. Pulmoner arter, PiCCO, FATD kateteri tak, Doppler US ile sıvı, inotrop, vazopresör ve vazodilatör tedavileri düzenle, Hedef: Normal MAP-CVP, ScVO ₂ > %70, CI: 3,5-5,5 L/dk/m ²
YOĞUN BAKIM	Dekompanse şok bulguları devam ediyor ise: CVP <8 mmHg ise sıvı vermeyi düşün ScVO ₂ < %70 ve laktat artışı devam ediyor ise dolaşım desteğine devam et Adrenalin/Noradrenalin/Dopamin dozunu titre et CI düşük ise Dobutamin, Milrinon, Enoksimon, Levosimendan eklemeyi düşün, Kalp fonksiyonları normale; Noradrenalin, Terlipressin, Adrenalin dozunu titre et.
	Şok Düzelmiyor
	Israrlı atekolamin dirençli şok: Pnömotoraks, Kalp tamponadı, intraabdominal hipertansiyon (>12 mmHg) varlığını değerlendir, varsa düzelt
	Refrakter Şok: VA ECMO

KKE: Kişisel korunma ekipmanları, PARDS: Pedyatrik Akut Solunum Sıkıntısı sendromu, MIS-C: Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom, NİMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, İV: İntravenöz, PiCCO: Pulse contour cardiac output, FATD: Femoral arteriyel termodilüsyon, ScVO₂: Santral venöz oksijen satürasyon, CI: Kardiyak indeks, MAP: Ortalama arteriyel basınç, CVP: Santral venöz basınç