

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 PANDEMİSİ ÇOCUKLARDA BİZE NELER ÖĞRETTİ?

DR. MUSTAFA GENÇELİ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2021



KONYA 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 PANDEMİSİ ÇOCUKLARDA BİZE NELER ÖĞRETTİ?

DR. MUSTAFA GENÇELİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ÖZGE METİN AKCAN

KONYA 2021

TEŞEKKÜR

Eğitim süresince yaptığı katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecinde bilgi ve desteğini esirgemeyen, tanıdığım için kendimi şanslı saydığım, hayatım boyunca hep rol model olarak belirlediğim, canımdan kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Özge Metin Akcan'a

Bilgi ve deneyimlerini aktaran tüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer aileme,

Dostluklarıyla, kardeşlikleriyle her zaman iyi ki varlar dedirten kıymetli arkadaşlarım Yusuf Sarı, Hüseyin Çeliktaş ve Kübra Nur Erdoğan'a ve isimlerini saymakla bitiremeyeceğim kardeş bildiğim bütün dostlarıma,

Hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum, varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşim Sipil Gençeli'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mustafa GENÇELİ

Temmuz 2021

ÖZET

COVID-19 PANDEMİSİ ÇOCUKLARDA BİZE NELER ÖĞRETTİ?

Dr. MUSTAFA GENÇELİ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021

Amaç: COVID-19 pandemisi tüm dünyayı olumsuz etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bilinmezliklerle başlayan pandemi döneminde bir yıl boyunca takip edilen COVID-19 tanılı çocuk hastaların başvuru şikayetleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve epidemiyolojik özelliklerine ışık tutarak elde edilen bilgi, deneyim ve tecrübeyi paylaşarak vaka yönetimi, bulaşın önüne geçilmesi ve pandemi hakkında tıp literatürüne katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya COVID-19 pandemi ilan edilmesinden itibaren Mart 2020- Mart 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde takip edilen 1 ay-18 yaş arasındaki COVID-19 ve çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanısı alan hastalar dâhil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, başvuru şikayetleri, klinik takipleri, komplikasyonları, laboratuvar bulguları kesitsel olarak incelendi. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Çalışmamız için Sağlık Bakanlığı T09_42_13 sayılı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 2021/3145 sayılı kararları doğrultusunda etik kurul onayı alındı.

Bulgular: Çalışmaya 467 COVID-19 ve 27 MIS-C tanılı çocuk hasta dahil edildi. COVID-19 ve MIS-C tanılı hastalar kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildi. COVID-19 tanılı hastaların medyan yaşı 5 yaş (1 ay-18 yaş) ve % 48'i kız, % 52'si erkekti. Aylara göre vaka dağılımları değerlendirildiğinde ciddi yükselişlerin görüldüğü aylar; Haziran 2020, Kasım 2020 ve Mart 2021 olarak görüldü bu durum uygulanan eğitim sistemi ve serbestliklerle ilişkili olarak yorumlandı. Yaş gruplarına göre sınıflandığında; bir yaş altında 34 (%7,3), 1-5 yaş arasında 111 (%23,8), 5-10 yaş arasında 98 (%30,4), 11-15 yaş arasında 142 (%30,4), 15 yaş üzerinde 82 (%17,6) vaka görüldü. Başvuru şikâyetleri en sık ateş (%61) ve öksürük (%47); en az oranda ise tat alamama (%5,8), döküntü (%1,1) olarak görüldü. Bir yaş altında; ateş (%88,2), kusma (%32,4), ishal (%29,4), 11-15 yaş arasında; boğaz ağrısı (%36,6), 15 yaş üstünde tat alamama (%11), koku alamama (%14,6), baş ağrısı (%18,3), halsizlik (%40,8), miyalji (%28), nefes darlığı (%17,1) şikâyetlerinin diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha sık bulundu. Hastalar klinik ciddiyetine göre asemptomatik 35 (%7,5), hafif 367 (%78,6), orta 35(%7,5), şiddetli 27 (%5,8) ve kritik 3 (%0,6) olarak ayrıldı. Hastaneye yatırılan vakaların lökosit sayısı, ESH, ferritin ve CRP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. 49 (%10,5) vakaya toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapıldı. 20'sinde (%40,8) COVID-19 açısından tutulum vardı bunların %35'i unilateral, %65'i bilateral. 20 hastaya favipiravir, 20 hastaya profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin, 30 hastaya düşük doz kortikosteroid verildi. MIS-C tanılı hastaların median yaşı 8,5 (2-16) yaş olup; %51,8'i kız, %48,2'si erkekti. Klinik bulgularına göre 11 hasta hafif, 12 hasta orta ve dört hasta ağır dereceli olarak takip edildi. MIS-C tanılı hastaların yol gösterici klinik ve laboratuvar bulguları; ateş %100, halsizlik %88, miyalji %70, döküntü % 92, konjonktivit %89, çilek dili %86, CRP yüksekliği %100, pro-brain natriüretik peptit yüksekliği %96, D-dimer yüksekliği %88, lenfopeni %85,2, prokalsitonin yüksekliği %81, hiponatremi %51, trombositopeni %48, hipoalbuminemi %44 sıklıkta görüldü. Çalışma döneminde dört hasta (%0,8, 4/494) kaybedildi. İki hasta serebral palsi, bir hasta Down sendromu ve obezite tanılı olup COVID-19 pnömonisi sebebiyle diğer hasta ise MIS-C tanısıyla takibi sırasında kaybedildi.

Sonuç: COVID-19 çocuklarda sıklıkla asemptomatik ve hafif dereceli olarak seyretmektedir ancak nadirde olsa ağır seyredebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca çocukların bulaş zincirinde yer alabileceği unutulmamalıdır. Çocuklarda ciddi bir komplikasyon olan MIS-C hastalarının erken tanınması ve tedavi algoritmaları oluşturulması son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Çocuk, Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom

ABSTRACT

WHAT HAS COVID-19 PANDEMIC IN CHILDREN TAUGHT US?

Dr. MUSTAFA GENÇELİ

DISSERTATION, KONYA, 2021

Objective: COVID-19 pandemic is an important cause of morbidity and mortality, which has a negative impact worldwide. It was aimed to prevent transmission and contribute to the medical literature concerning the pandemic by sharing the knowledge and experience obtained from shedding light on admission complaints, clinical characteristics, laboratory findings and epidemiological characteristics of pediatric patients who were diagnosed with COVID-19 and followed-up for 1 year during the pandemic that began with mysteries.

Method: The patients aged 1 month-18 years diagnosed with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics between March 2020 and April 2020, since declaration of COVID-19 as a pandemic were included in the study. Patients' sociodemographic characteristics, admission complaints, clinical follow-up, complications, and laboratory findings were evaluated cross-sectional. Statistical evaluation was performed by using IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) package program. For our study, an ethics committee approval was obtained in accordance with the decision numbered T09_42_13 by Ministry of Health and decision numbered 2021/3145 by Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine.

Results: 467 children diagnosed with COVID-19 and 27 children diagnosed with MIS-C were included in the study. The patients diagnosed with COVID-19 and MIS-C were evaluated separately. Of the patients diagnosed with COVID-19; the median age was 5 years (1 month-18 years) and 48% were female and 52% were male. Distribution of cases by month was analyzed, the months with a significant increase in cases were found to be June 2020, November 2020 and March 2021, which was attributed to executed education system and liberties. When classified by age groups; there were 34 (7.3%) cases under one year of age, 111 (23.8%) between 1-5 years, 98 (30.4%) between 5-10 years, 142 (30.4%) between 11-15 years and 82 (17.6%) over 15 years of age. The most common admission complaints were found to be fever (61%) and cough (47%) and the least common ones were dysgeusia (5.8%) and rash (1.1%). Fever (88.2%), vomiting (32.4%) and diarrhea (29.4%) under one year of age, sore throat (36.6%) between 11-15 years, and dysgeusia (11%), anosmia (14.6%), headache (18.3%), malaise (40.8%), myalgia (28%) and dyspnea (17.1%) over 15 years of age were found to be significantly more common compared to other age groups. The patients were divided into the groups by clinical severity; 35 (7.5%) as asymptomatic, 367 (78.6%) as mild, 35 (7.5%) as moderate, 27 (5.8%) as severe and 3 (0.6%) as critical. Leukocyte count, ESR, ferritin and CRP values of the hospitalized patients were determined to be significantly higher. 49 patients (10.5%) underwent thoracic computed tomography (CT). 20 (40.8%) had an involvement suggesting COVID-19 infection, 35% of which were unilateral and 65% bilateral. 20 patients were given favipiravir, 20 patients were given low-molecular-weight heparin, and 30 patients were given low-dose corticosteroids. Of the patients diagnosed with MIS-C; the median age was 8.5 (2-16) years, and 51.8% were female and 48.2% were male. Based upon clinical findings, 11 patients were followed-up as mild, 12 patients as moderate and 4 patients as severe. The guiding clinical and laboratory findings for the patients diagnosed with MIS-C were found to be as follows: fever in 100%, malaise in 88%, myalgia in 70%, rash in 92%, conjunctivitis in 89%, strawberry tongue in 86%, elevated CRP in 100%, elevated pro-brain natriuretic peptide in 96%, elevated D-dimer in 88%, lymphopenia in 85.2%, elevated procalcitonin in 81%, hyponatremia in 51%, thrombocytopenia in 48%, and hypoalbuminemia in 48%. During the study period, four patients (0.8%, 4/494) deceased. Two patients diagnosed with cerebral palsy, one with Down syndrome and obesity died of COVID-19 pneumonia, whereas the other patient died during follow-up with diagnosis of MIS-C.

Conclusion: COVID-19 usually has an asymptomatic and mild course in children; however, although rare, it should be kept in mind that it may have a severe course. Furthermore, it should be kept in mind that children may be involved in the transmission chain. Early recognition of patients with MIS-C, which a severe complication in children, and development of treatment algorithms are very important.

Keywords: Child, COVID-19, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 COVID-19	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Viroloji.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 Klinik Bulgular	4
2.1.5 Klinik Seyir ve komplikasyonlar.....	6
2.1.6 Laboratuvar bulguları.....	8
2.1.7 Radyolojik Bulgular	8
2.1.8 Tanı	9
2.1.9 Ayırıcı Tanı.....	9
2.1.10 Tedavi.....	9
2.1.11 Önleme	11

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR.....	41



TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 4.1 Vakaların yaş gruplarına göre ayaktan veya yatarak takip dağılımı.....	16
Tablo 4.2 Vakaların başvuru şikayet oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	17
Tablo 4.3 Vakaların laboratuvar parametrelerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	19
Tablo 4.4 Vakaların klinik derecelendirmeye göre dağılımı.....	20
Tablo 4.5 Vakaların yaş gruplarına göre klinik derecelendirme dağılımı.....	20
Tablo 4.6 Laboratuvar bulgularının ortalama ve standart sapmalarının değerlendirilmesi.....	21
Tablo 4.7 Ayaktan ve yatarak tedavi alan vakaların laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması	22
Tablo 4.8 Başvuru tanı yüzdeleri.....	23
Tablo 4.9 MIS-C tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....	25
Tablo 4.10 MIS-C tanılı hastaların klinik derecelendirmesi ve laboratuvar incelemeleri.....	27

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 4.1 Aylara göre Vaka Sayıları.....	14
Şekil 4.2 Mart 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında, kritik dönemlerde vaka sayılarındaki değişimler.....	15
Şekil 4.3 COVID-19 tanılı hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı.....	24
Şekil 4.4 COVID-19 ve MIS-C tanılı hasta dağılımları.....	26



SİMGELELER ve KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CK: Kreatinin kinaz

CRP: C-reaktif protein

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

IVIG: İntravenöz immünglobulin

LDH: Laktat dehidrogenaz

MIS-C: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

Pro-BNP: Brain natriüretik peptit

RT-PCR: Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler insanlarda ve hayvanlarda hastalığa neden olan önemli bir patojendir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaleti'ne bağlı Wuhan şehrinde artan pnömoni vakalarının nedeni araştırılırken yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin genelinde hızla yayılarak epidemiy ve ardından tüm dünyaya yayılarak pandemiye sonuçlandı. Önceden 2019-nCoV olarak anılan ve COVID-19'a neden olan bu virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak bilinmektedir. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 enfeksiyonunu tanımladı ve 11 Mart 2020'de pandemi ilan etti (World Health Organization, February-May 2020).

Koronavirüsler pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizilimi ve filojenik analizler, COVID-19'a neden olan koronavirüsün; şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü (ve birkaç yarasa koronavirüsü) ile aynı kökenden olan bir beta koronavirüs olduğunu ancak farklı bir cins olduğunu gösterdi. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün şiddetli SARS-CoV-2 olarak adlandırılmasını önerdi (Gorbalenya ve ark., 2020). Virüsün RNA dizisi ile en yakın benzerliğin yarası koronavirüsü ile olduğu gösterilmiştir. Bu durum yarasaların birincil kaynak olduğuna işaret etmektedir ancak virüsün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir kaynaktan mı (örneğin, bir ara konak aracılığıyla) bulaştığı bilinmemektedir (Perlman, 2020).

COVID-19 enfeksiyonunun klinik bulguları değişkenlik göstermektedir. Asemptomatik vakaların yanında, kritik hastalık (örneğin solunum yetmezliği, şok veya multiorgan disfonksiyonu) olan vakalar bildirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerin % 33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmedeği tahmin edilmektedir (Oran ve ark., 2021).

COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık 4-5 gün sonra semptomatik olur. Semptomatik COVID-19 doğrulanmış 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama inkübasyon süresi dört gün (2-7) idi (Guan ve ark., 2020).

Semptomatik COVID-19 hastalarında en sık hastaneye başvuru sebepleri; öksürük, ateş, miyalji, baş ağrısı, ishal, boğaz ağrısı, koku ve tat kaybıdır. Özellikle koku veya tat

alma bozuklukları COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha sık görülse de COVID-19'a spesifik semptom veya belirti yoktur (Struyf ve ark., 2020).

COVID-19 nedeni ile hastanede yatan hastalar arasında yaygın laboratuvar bulguları lenfopeni, yüksek aminotransaminaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, artmış inflamatuvar belirteçler (ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikleri içerir (Wang, 2020, Guan ve ark., 2020). Erken veya hafif hastalıklarda göğüs radyografileri normal olabilir. Hong Kong'da COVID-19 tanılı 64 hasta üzerinde yapılan retrospektif çalışmada, hastaların % 20'sinde hastalığın herhangi bir döneminde radyolojik anormallik gözlenmemiştir (Wong ve ark., 2020).

Çocuklar genellikle asemptomatiktir ve nadiren ciddi şekilde etkilenebilir. Nisan 2020'de, Birleşik Krallık'tan gelen raporlar, çocuklarda Kawasaki hastalığına veya toksik şok sendromuna benzer bir klinik durum tanımlamıştır. O zamandan beri, dünyanın diğer bölgelerinde benzer şekilde etkilenen çocuklar olduğu bildirilmektedir. Bu klinik tanımlamalar çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılır (Feldstein ve ark., 2020, Riphagen ve ark., 2020).

Hastalığı önleyici tedavi henüz yoktur. Hastanın klinik durumuna göre tedavi modaliteleri geliştirilmektedir. Semptomatik tedavi; antiviraller, glukokortikoidler, antisitokin, immünmodulatorler, antikoagülanlar, plazmaferez, plazma tedavisi hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre verilebilmektedir (Shen ve ark., 2020).

COVID-19'un 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmesinden sonra bir yıl süreyle kliniğimizde COVID-19 tanısı ile takip edilen ve COVID-19 sonrası görülen ölümcül seyredebilen MIS-C tanılı çocuk hastaların; başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, radyolojik görüntülemeleri, laboratuvar tetkikleri (Hemogram, transaminazlar, ferritin, D-Dimer, prokalsitonin, CRP, ESH, fibrinojen, trigliserit, LDH) kaydedildi ve kesitsel olarak incelendi. Pandemi sürecinde üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kliniğimizde tanı alan ve takip edilen çocuk hastaların yönetimi ve olası komplikasyonlara yönelik edinilen klinik deneyim ve tecrübenin paylaşılmasıyla literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 Tanım

Koronavirüsler insanlarda ve hayvanlarda hastalığa neden olan önemli bir patojendir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaleti'ne bağlı Wuhan şehrinde artan pnömoni vakalarının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Çin genelinde hızla yayılarak önce epidemiyle, daha sonrasında tüm dünyada artan vaka sayıları ile görüldü. Şubat 2020'de DSÖ 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 enfeksiyonunu tanımladı ve 11 Mart 2020'de pandemi ilan etti (World Health Organization, February-May 2020).

2.1.2 Viroloji

Koronavirüsler yapısında bulunan spike glikoproteini nedeniyle elektron mikroskopisi altında taç şeklinde görünürler. Bu nedenle Latince'de taç anlamına gelen "Korona" adını almışlardır (Evren ve ark., 2020). Koronavirüs ailesi, alfa, beta, gama ve delta olmak üzere 4 tipe ayrılır. 2019 nCoV, bat-SARS-like-CoVZC45, bat-SL-CoVZXC21, SARS-CoV ve MERS-CoV ile birlikte beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır (Zhu ve ark., 2020).

Koronavirüsler pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı pleomorfik RNA virüsleridir. Genom boyutları 26 ile 32 kb arasında değişir ve bu özellikleri sebebiyle en büyük pozitif polariteli RNA genomuna sahip virüs ailesidir. Virüsün RNA dizisi ile en yakın benzerliğin yarasa koronavirüsü ile olduğu görülmüştür. Bu durum yarasaların birincil kaynak olduğuna işaret etmektedir ancak koronavirüsün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir kaynaktan mı (örneğin, bir ara konak aracılığıyla) bulaştığı bilinmemektedir (Perlman, 2020). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün SARS-CoV-2 olarak adlandırılmasını önermektedir (Gorbalenya ve ark., 2020).

2.1.3 Epidemiyoloji

Çocuklarda SARS-CoV-2 hakkındaki mevcut veriler, önceki SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer bir şekilde her yaştan çocuğun hastalanabileceğini ancak yaygınlık ve şiddet olarak yetişkinlere göre daha az etkilendiklerini göstermiştir. İlk onaylanmış pediatrik SARS-CoV-2 vakası 20 Ocak'ta Shenzhen'de bildirilmiştir (Chan ve ark., 2020).

COVID-19'un birincil bulaşma yolu kişiden kişiye solunum yoluyla olur. Esas olarak solunum partikülleri ile yakın mesafe teması yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir; enfeksiyonlu bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum sekresyonlarından salınan virüs solunursa veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas ederse bulaş gerçekleşebilir. Kontamine yüzeylerin önemli bir bulaş yolu olmadığı düşünülse de sağlıklı birey bu sekresyonlarla kontamine olmuş yüzeylere dokunduktan sonra gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa bulaş olabilir (Meyerowitz ve ark., 2021). Fekal-oral yayılım gibi diğer bulaş yolları tam olarak netlik kazanmamıştır. Semptomları gerilediği halde, fekal örneklerde Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği devam eden çocuk olgular bildirilmiş ve çocuklarda izolasyon süresini belirlemek amacıyla nazofarengeal sürüntülerin yanı sıra rektal sürüntü ve gayta örneklerinde PCR negatifleşmesinin beklenmesinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür (Donà ve ark., 2020).

2.1.4 Klinik Bulgular

COVID-19 için inkübasyon süresi genellikle 14 gündür ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelir (Chan ve ark., 2020). Semptomatik COVID-19 pozitif 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama inkübasyon süresi dört (2-7) gündür. Semptomatik COVID-19 hastalarında, hastaneye başvuru nedenleri ateş, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, miyalji, baş ağrısı, ishal, bulantı-kusma, anosmi ve tat kaybıdır. (Guan ve ark., 2020). Özellikle koku veya tat alma bozuklukları COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha yaygındır ancak COVID-19'a ait spesifik bulgu yoktur (Struyf ve ark., 2020). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'ne bildirilen, 370.000'den fazla COVID-19 pozitif vaka raporunda semptomların sıklığı şu şekilde sıralanmıştır. Öksürük %50, ateş %43, miyalji %36, baş ağrısı %34, dispne %29, boğaz ağrısı %20, ishal %19, tat-koku kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı %10'dan daha az oranda olduğu tespit edilmiştir (Stokes ve ark., 2020). En yaygın fizik muayene bulguları arasında

farengeal eritem (%20,6), taşikardi (%18,6) ve takipne (%13,4) bildirilmiştir (de Souza ve ark., 2020).

Olgular klinik bulgularına göre aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir: (Shen ve ark., 2020).

●**Asemptomatik enfeksiyon:** COVID-19 testi pozitifdir, ancak klinik semptomlar veya anormal görüntüleme bulguları yoktur.

●**Hafif:** Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, yorgunluk, miyalji ve halsizlik gibi şikâyetleri vardır, görüntülemelerde pnömoni bulgusu ve sepsis kliniği yoktur.

●**Orta:** Ateşli veya ateşsiz, öksürük gibi solunum semptomları olur. Görüntülemelerde viral pnömoni klinik özelliklerini gösterir ancak şiddetli pnömoni kriterlerini taşımaz.

●**Şiddetli:** Takipne, oksijen saturasyonunun % 92 altında olması, dispne (inleme, burun kanadı solunum, interkostal-subkostal çekilme), siyanoz, apne, bilinç bozukluğu (uyku hali, koma veya konvülsiyon), dehidratasyon belirtileri ve beslenme reddi olmasının yanında; radyolojik olarak bilateral infiltrasyon ve hastalığın hızlı ilerlemesini gösteren gösteren bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının olmasıdır.

●**Kritik:** Yoğun bakım yatışı gereken durumlar, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, şok veya organ yetmezliği bulguları olmasıdır.

COVID-19'lu çocuklar asemptomatik olma veya sadece hafif semptomlara sahip olma eğilimindedir. Bir çocuk vaka derlemesinde; 159 asemptomatik (%14,2), 406 hafif (%36,3), 514 orta (%46,0), 25 şiddetli (%2,1) ve 13 kritik (%1,2) olarak tespit edilmiştir. Sık görülen başvuru şikâyetleri; ateş (%47,5), öksürük (%41,5), nazal semptomlar (%11,2), ishal (%8,1), bulantı/kusma (%7,1), yorgunluk (%5) ve solunum sıkıntısı (%3,5) olarak bildirilmiştir. Pediatrik vakaların çoğu asemptomatik veya hafif olduğundan, COVID-19 ile enfekte olan çocukları teşhis etmek için yüksek düzeyde klinik şüphe olmalıdır. Çocuklarda prognoz iyi olmasına rağmen bulaş zincirinde önemli bir yer aldıklarından tanı konulması, izolasyon açısından önemlidir (de Souza ve ark., 2020).

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birine sahip olan çocukların kliniğinin şiddetli veya kritik olma riski yüksektir;

- Şiddetli COVID-19 hastaları ile temaslı olup enfekte olanlar,
- Konjenital kalp, akciğer ve hava yolu hastalıkları, kronik kalp ve böbrek hastalıkları, malnütrisyon, tümörler, diyabet, immün yetmezlik, kalıtsal metabolik hastalıklar gibi altta yatan hastalıkları olanlar,
- Uzun süredir immünsüpresan tedavi alanlar,
- 3 aydan küçük infantlar (Shen ve ark., 2020).

2.1.5 Klinik Seyir ve komplikasyonlar

COVID-19 hastalık başlangıcında asemptomatik veya hafif klinik tablo görülebilen izlemde çeşitli komplikasyonlar gelişebilir.

•**Solunum yetmezliği:** COVID-19; akciğerde ödem, kanama, alveol içi fibrin birikimi, mikroanjiyopati ve tromboz ile karakterize vasküler değişiklikleri gösteren akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açabilir (Wang ve ark., 2020).

•**Kardiyovasküler komplikasyonlar:** Sol ventriküler sistolik disfonksiyon, koroner arter dilatasyonu, anevrizması ve aritmi görülebilir (Sperotto ve ark., 2020). COVID-19'lu yetişkinlerde olası miyokardiyal hasar nedenleri arasında akut miyokardit, koroner arter hastalığı, sağ kalp yetmezliği, stres kardiyomiyopati ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu yer alır (Shi ve ark., 2020) .

•**Tromboembolik komplikasyonlar:** COVID-19 enfeksiyonlarında tromboembolik olay riski artmaktadır. Klinik kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve akut inme dâhil olmak üzere tromboembolik komplikasyonlar (risk faktörü olmayan 50 yaşından küçük hastalarda bile) bildirilmiştir (Danzi ve ark., 2020).

•**Nörolojik komplikasyonlar:** Hareket bozuklukları, motor ve duyu eksiklikler, ataksi, ensefalopati ve nöbetler görülebilen komplikasyonlar arasındadır. Ensefalopati, özellikle kritik vakalarda görülen yaygın bir komplikasyondur (Liotta ve ark., 2020). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile başvuran dört çocuktan oluşan bir vaka serisinde,

ensefalopati, baş ağrısı, kas zayıflığı ve reflekslerde azalma görülmüştür. Dört hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesinde corpus callosumda sinyal değişiklikleri ve üçünde de T2-hiperintens kısıtlı difüzyonla ilişkili lezyonlar görülmüştür (Abdel-Mannan ve ark., 2020).

●**İnflamatuvar komplikasyonlar:** COVID-19 enfeksiyonunu klinik olarak ağır geçiren hastalarda; persistan ateş, artmış proinflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar belirteçlerde (CRP, ESH, D-dimer, ferritin) abartılı yanıt saptanmıştır. Bu laboratuvar bozuklukları kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkilidir. COVID-19 geçirmiş çocuklarda Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip MIS-C tanımlanmıştır ve yükselmiş inflamatuvar belirteçlerin sonucu olarak multiorgan disfonksiyonu gösterilmiştir (Morris ve ark., 2020). Klinik bulgular taşikardi, taşipne, şok, solunum sıkıntısı, kardiyak tutulum, Kawasaki hastalığının klinik özellikleri, nörolojik değişiklikler, akut böbrek hasarı, akut karaciğer hasarı olarak karşımıza çıkmaktadır. MIS-C sistemik bir hastalıktır ve etkilenen çocukların bakımı birçok farklı uzmanlığın (pediatrik; enfeksiyon hastalıkları, romatoloji, kardiyoji, yoğun bakım, hematoloji) koordinasyonunu gerektirir. Hastalığın akut inflamatuvar evresinde kardiyak tutulumu olan çocuklarda aritmiler ve hemodinamik bozulma olabilir. Kardiyak fonksiyonun seri ekokardiyografik değerlendirmesi, brain natriüretik peptit (BNP) ve troponin seviyelerinin izlenmesi tedaviye rehberlik edebilir. Hemodinamik stabiliteyi korumak ve yeterli sistemik perfüzyonu sağlamak önemlidir. Tedavide ampirik antibiyotikler, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve profilaktik antitrombotik ajanlar hastaların çoğunluğu için kullanılabilir. Şiddetli multisistem tutulumu ile başvuran hastalar, özellikle şok tablosunda olanlar, kültür sonuçlarını beklerken hızlı ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almalıdır. Uygun bir ampirik rejim olarak seftriakson ve vankomisin tedavisi verilebilir. Çocuğun klinik durumu stabilize olup bakteriyel enfeksiyon dışlandığında antibiyotikler kesilmelidir. COVID-19 antiviral tedavilerinin (ör. Remdesivir) MIS-C yönetimindeki rolü belirsizdir. Birçok hastada COVID-19 PCR negatiftir ve MIS-C aktif enfeksiyondan ziyade enfeksiyon sonrası bir komplikasyonu temsil eder. Orta veya şiddetli belirtileri olan hastalar için, glukokortikoid tedavisi IVIG ile birlikte verilir. Başlangıçta daha az şiddetli belirtileri olan hastalarda, IVIG'e yetersiz yanıt varsa ikinci basamak tedavi olarak glukokortikoidler verilebilir (Uptodate, Mayıs 2021).

2.1.6 Laboratuvar bulguları

Erişkin hastaların tam kan sayımı incelendiğinde hastalığın başlangıcında, lenfosit sayısında belirgin ve ilerleyici bir düşme olduğu dikkat çekmektedir. Çocuklarda ise lenfosit sayısı çoğunlukla normaldir ve bu durumun daha az immün baskılanma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Liu ve ark., 2020). Çocuklarda SARS-CoV ve diğer viral hastalıklarda sık görülen lenfopeni COVID-19'da daha nadir görülmüştür. Bunun yanında lökositozun görülmesi, COVID-19 ile enfekte hastalarda daha azdır ve özellikle bakteriyel enfeksiyon veya süperenfeksiyonun habercisidir (Lippi ve ark., 2020). Ayrıca mevcut veriler, COVID-19'da görülen nötrofilinin sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar durumla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (Mehta ve ark 2020). Trombositopeni ve D-dimer yüksekliği COVID-19 hastalarında kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. CRP özellikle ağır COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %75-93'ünde artmaktadır. Prokalsitonin (PCT) seviyeleri ilk başvuruda COVID-19 hastalarının çoğunda normal aralıkta bulunurken yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren ciddi COVID-19 olan hastalarda sıklıkla yükselmiştir. Diğer biyokimyasal belirteçlerden ALT, bilirubin ve kreatinin düzeylerindeki artışın ve kan albümin düzeyindeki düşüşün de kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (Lippi ve ark., 2020). Farklı derlemelerde laboratuvar anormallikleri ile ilgili değişken sonuçlar gösterilse de hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur.

2.1.7 Radyolojik Bulgular

Erken veya hafif hastalıkta akciğer grafileri normal olabilir. Hong Kong'da COVID-19 tanılı 64 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların %20'sinde hastalığın herhangi bir döneminde radyolojik anormallik görülmemiştir. Sık görülen radyografi bulguları bilateral ve periferik akciğer alt zonunda konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir (Wong ve ark., 2020).

COVID-19 tanılı 46 çalışmanın derlemesiyle yapılan metaanalizde, 923 hastanın dâhil edildiği toplam 1984 radyolojik görüntüleme tarandığında BT en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olarak gösterilmiştir. Hastaların üçte biri normal görüntülemeye sahipken, klinik olarak asemptomatik çocukların %19'unda radyolojik anormallikler görülmüştür. Tek taraflı akciğer tutulumu (%55), bilateral ve buzlu cam opasiteleri (%40),

yamalı infiltrasyon (%44), konsolidasyon (%23), halo görünümü (% 26) ve daha nadir olarak pulmoner nodüller ve bronkovasküler belirginleşmeler görülmüştür. Ultrason incelemesinde interstisyel infiltrasyon en sık görülen akciğer ultrason bulgusudur (Kumar ve ark., 2020).

2.1.8 Tanı

COVID-19 tanısı konulurken; anamnez, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularlardan yararlanılır. Şüphelenilen olgularda Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak alınan nazofaringeal sürüntü örneğinden koronavirüs RNA'sının tespiti, COVID-19 tanısı için altın standarttır. Testin duyarlılığı semptom başlangıcında %62, semptom başlangıcından üç gün sonra %80,3 olduğu tahmin edilmektedir. Bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde %93, balgamda %72, nazal sürüntülerde %63 ve faringeal sürüntülerde %32 pozitiflik izlenmiştir. Viral nükleik asitler ayrıca dışkı ve tükürükte de tespit edilebilir (Wang ve ark., 2020).

Hastalarda semptomların başlamasından haftalar sonra da üst solunum yolu örneklerinde COVID-19 PCR pozitifliği saptanabilir. PCR ideal koşullarda çalışıldığında yüksek sensivite ve spesifiteye sahiptir. Test 15 dk ile 8 saat arasında çalışılmalıdır. Bununla birlikte uzamış viral RNA tespiti genellikle devam eden bulaşıcılığı göstermez. Antikor serolojik olarak kandan bakılır ve enfeksiyondan 3-4 hafta sonrasında pozitiflik gösterir (Cheng ve ark., 2020). Serolojik tetkikler aktif enfeksiyonu tespit etmek için yararlı değildir. Yüksek sensivite ve spesifiteye sahiptir. Diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Hızlı antijen testi solunum yolu örneklerinden elde edilir ve semptomatik olunan dönemden 5-7 gün sonra pozitif saptanabilir ancak sensivitesi daha düşük olduğundan PCR varlığında tercih edilmez (Weissleder ve ark., 2020).

2.1.9 Ayırıcı Tanı

İnfluenza virüsü, parainfluenza virüsü, adenovirüs, solunum sinsitiyal virüsü, rinovirüs, insan metapnömovirüsü, SARS koronavirüsü ve diğer bilinen viral enfeksiyonların yanı sıra mikoplazma, klamidya pnömonisi ve bakteriyel pnömoniler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Shen ve ark., 2020).

2.1.10 Tedavi

●**Semptomatik tedavi:** Yüksek ateşı olan hastalarda parasetamol, ibuprofen kullanılabilir. Yetişkinlerde asetilsistein gibi ekspektoranlar faydalı olabilir ancak çocuklarda önerilmez. İnhaler ihtiyacı olan çocuklara uygun izolasyon önlemleri ile inhaler tedaviler verilebilir.

●**Oksijen tedavisi:** Hipoksi durumunda nazal veya maske ile oksijen desteği ve gereklilik halinde nazal yüksek akış oksijen tedavisi, non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon düşünülmelidir.

●**Antiviral tedavi:** Pediatrik vakaların klinik belirtileri nispeten hafiftir. Bazı antiviral ilaçlar, yetişkinlerde kullanılsa da güvenlik ve etkinlik konusunda net kanıtlar bulunmayan antiviral ilaçların pediatrik hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Pediatrik hastalarda lopinavir/ritonavir, ribavirin veya klorokin fosfat kullanılması önerilmemektedir. Oseltamivir gibi influenza tedavisinde kullanılan diğer antiviral ilaçlar, COVID-19 ile birlikte influenza virüsüyle enfekte olan vakalara eklenebilir (Uptodate, Mayıs 2021). Favipiravirin etkisi değerlendirildiğinde hafif ve orta dereceli klinik durumu olanlarda faydalı olduğu tespit edilmiştir, özellikle hastalık ve yatış süresini kısalttığı ve oksijen ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Hızlı viral klirens, daha yüksek klinik iyileşme oranı sağladığından seçilmiş vakalarda verilebilir (Joshi ve ark., 2021).

●**Glukokortikoid tedavi:** Sistemik inflamasyon, dispne, ARDS ve göğüs görüntülemesinde şiddetli alevlenme durumlarında seçilmiş vakalarda kısa bir süre (3-5 gün) 1-2 mg/kg/gün metilprednizolona eşdeğer olacak şekilde verilebilir. Klinik çalışma verileri, düşük doz deksametazonun hastanede yatan ve solunum desteği gerektiren hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Toplam 1703 hastadan oluşan yedi randomize çalışmanın meta-analizi, glukokortikoidlerin 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Sterne ve ark., 2020).

●**Plazmaferez tedavisi:** İnflamatuvar faktörleri ortadan kaldırabilir ve sitokin fırtınasını önler böylece vücuda inflamatuvar reaksiyonun verdiği hasarı azaltabilir. Sitokin fırtınasının erken ve orta aşamalarındaki kritik hastalarda tercih edilir (Shen ve ark., 2020).

●**Antisitokin ve immünmodulator tedaviler:** Ciddi klinikte COVID-19 hastalarında, proinflamatuvar sitokinlerin arttığı ve bu sitokinlerin fazla miktarda salınımıyla oluşan sitokin fırtınası tablosunun, kliniği etkilediği belirtilmiştir (Mehta ve ark., 2020). IL-6 bu yolda anahtar rol oynamaktadır. IL-6 üzerinden etki gösteren tocilizumab, romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır. 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tek doz tocilizumab tedavisiyle hastaların %91’inde klinik düzelme bildirilmiştir. Bu ajanların kullanımıyla ilgili geniş çaplı, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır (Xu ve ark., 2020).

●**Antikoagulan tedavi:** Yüksek tromboz riski ve D-dimer yüksekliği olan çocuklar, erken aşamada düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile tedavi edilebilir ve gerekirse antikoagulan tedavi verilebilir.

●**Plazma tedavisi:** Klinik durumları çok hızlı alevlenen çocuklarda, şiddetli ve kritik olan olgularda kullanılabilir (Shen ve ark., 2020).

2.1.11 Önleme

COVID-19’un damlacık ve temas yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Toplum içerisinde enfekte çocuk oranının az olması, çocuklarda enfeksiyonun asemptomatik seyretmesinden kaynaklanıyor olabilir ve bu nedenle çocuklar enfeksiyonun erişkin yaş grubuna bulaşında önemli bir risk grubu olabilir (Çokuğraş ve ark., 2020). 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 önemlidir (Adams ve ark., 2020). Sağlık hizmeti veren kuruluşlarda; damlacık ve temas izolasyonu için gerekli kişisel koruyucu ekipmanların 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 kullanımı, sağlık çalışanlarının güvenliği için önemlidir (Okamoto ve ark., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 26 Mart 2020 ve 31 Mart 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bünyesindeki polikliniklere başvuran veya sevk ile kabul edilen COVID-19 ve MIS-C tanısı doğrulanmış ayaktan ve yatan pediatrik hastaların (0-18 yaş) dahil edildiği kesitsel gözlemsel tanımlayıcı bir vaka serisidir. Hastanemiz COVID-19 hastalarının takip edildiği üçüncü basamak bir pandemi hastanesidir. Yatan hasta ve ayaktan hasta olarak ve ayrıca diğer hastanelerden sevk kabul edilmektedir.

Demografik veriler, epidemiyolojik öykü, yakınma, fizik muayene, laboratuvar ve aldıkları tedaviler kaydedildi. COVID-19 enfeksiyonu tanısı PCR ile konuldu. Bu süre içinde hastalardan kombine nazal ve boğaz sürüntüsü alınarak Meram Tıp Fakültesi tıbbi moleküler laboratuvarına viral transport besiyerinde 30 dakika içinde nakledildi. Laboratuvara teslim edilemeyen veya hemen çalışılmayan numuneler buzdolabında 2-8°C'de saklandı. İlk olarak laboratuvardaki tüm numuneler için manüel ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen ekstrakt üzerinde COVID-19 kantitatif (Q) ters transkripsiyon-PCR (Bio-speedy, İstanbul, Türkiye) kiti kullanılarak amplifikasyon işlemi yapıldı. Rotor gene-q (Qiagen, Almanya) cihazı kullanılarak elde edilen amplifikasyon eğrileri bilgisayar ekranında izlenerek kit üreticisinin önerdiği kriterlere göre değerlendirildi. Bu kit, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz gen fragmanını hedefleyen tek adımda gerçek zamanlı PCR ile hızlı teşhis sağlamaktadır. Çalışmamız Sağlık Bakanlığı'nın T09_42_13 sayılı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nin 2021/3145 sayılı kararları doğrultusunda etik kurul onayı almıştır.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Hastaların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunuldu. Kategorik değişkenler için frekans ve % değerleri, sürekli değişkenler için ortalama± standart sapma değerleri sunuldu. Gruplar arasındaki farklılık nümerik değişkenler için Kruskal–Wallis H testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U testi ile belirlendi. Grupların farklı değişkenlerin ortalamaları açısından karşılaştırılması için bağımsız gruplar için t-Testi yürütüldü. Kategorik değişkenlerin dağılım oranları arasında farklılık olup olmadığı Ki-kare

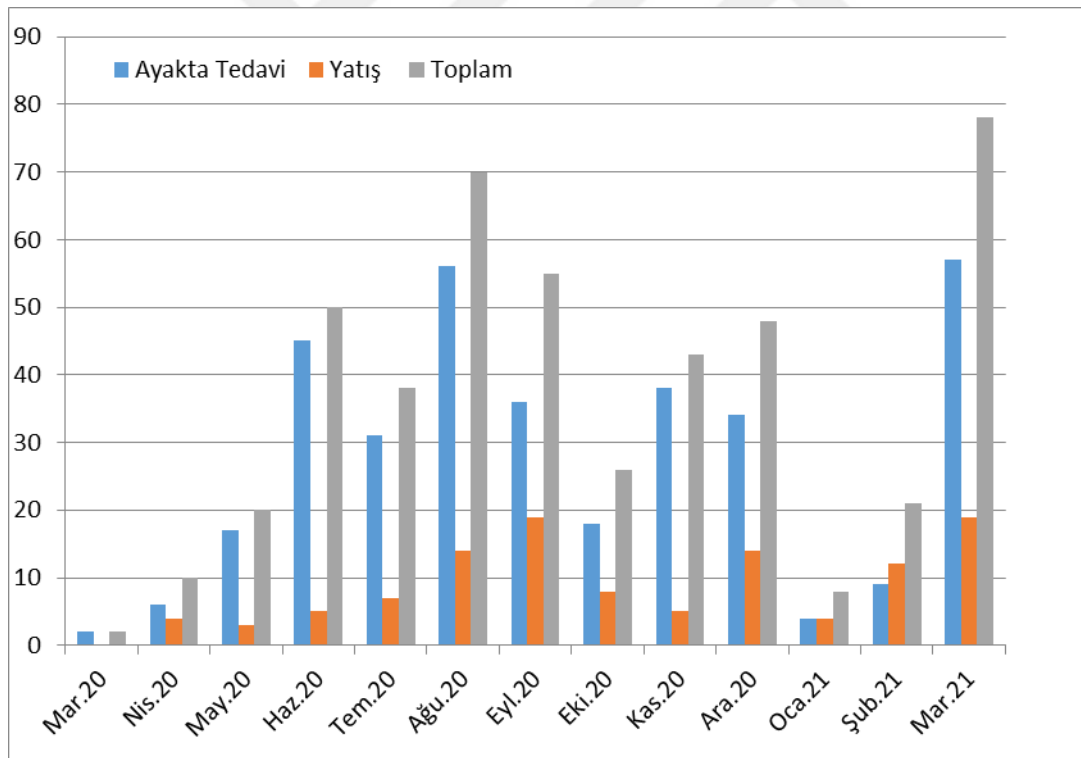
analizi ile değerlendirildi ve çapraz tablolar eklendi. Analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

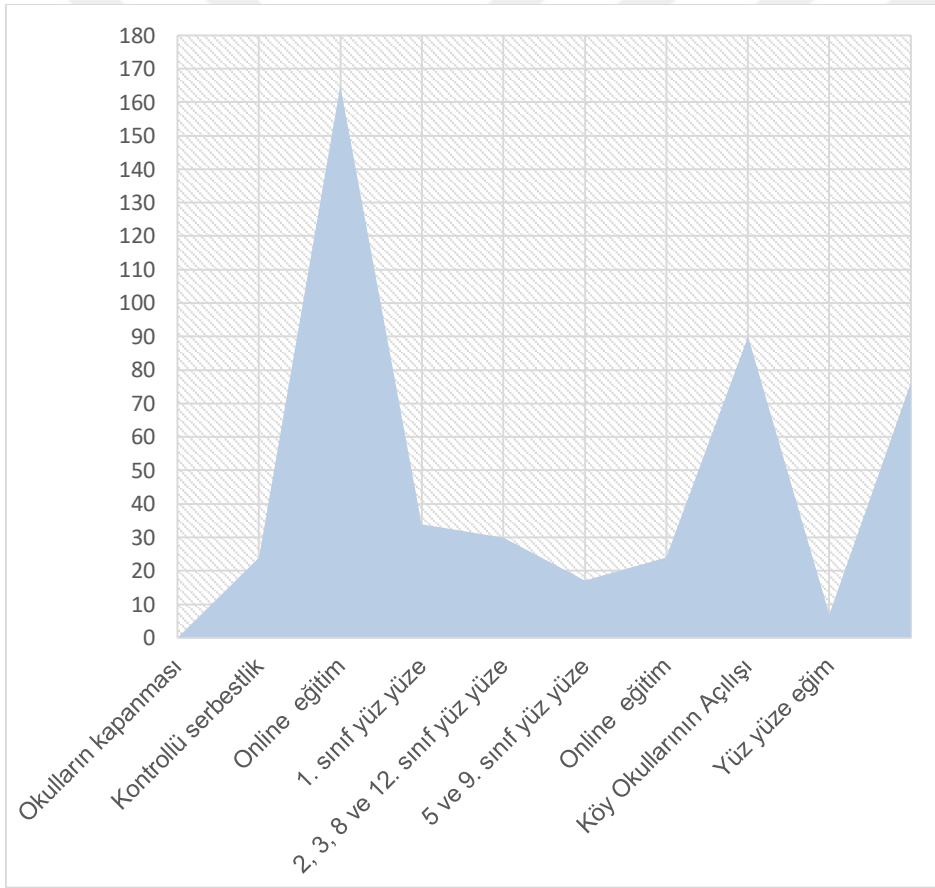
Çalışmamıza hastanemizde ilk tanı alan COVID-19 çocuk hastadan sonraki dönemde bir yıl boyunca yaşları 1 ay ile 18 yaş arasında değişen 467 COVID-19 tanılı hasta ve 27 MIS-C tanılı çocuk hasta dâhil edildi. COVID-19 ve MIS-C tanılı hastalar kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildi. MIS-C tanılı hastaların bulguları ayrıca belirtildi. Hastaların medyan yaşı 5 yaş (1 ay-18 yaş) ve % 48'i kız, % 52'si erkekti. Olguların 114'ü (%24,4) hastaneye yatırılarak takip edilirken, 353'ü (%75,6) ayaktan takip edildi. Yapılan Ki-kare analizi sonucunda ayaktan ve hastaneye yatış arasında cinsiyetlere göre anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Aylara göre ayaktan ve yatırılarak takip edilen hastaların oranları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre en yüksek oranda başvuru olan aylar, Mart 2021 (%16,3) ve Ağustos 2020 (%15) iken en düşük oranda başvuru olan aylar ise Mart 2020 (%0,4), Ocak 2021 (%1,7) ve Nisan 2020 (%2,1) aylarıdır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Aylara göre Vaka Sayıları

13 Mart 2020 ve 31 Mart 2021 tarihleri arasında ülkemizde pandemi önlemleri kapsamında uygulanan kısıtlama ve serbestleştirmelerle beraber zamansal dağılımdaki vaka sayıları incelenmiştir. 13 Mart 2020’de okulların kapatılması, 1 Haziran 2020’de kontrollü serbestleşme, 1 Eylül 2020’de online eğitime, 21 Eylül 1. Sınıflar yüz yüze eğitime, 12 ekim 2020’de 2, 3, 4, 8, ve 12. sınıflar yüz yüze eğitime, 2 Kasım 2020’de 5 ve 9.sınıflar yüz yüze eğitime, 20 kasım 2020’de online eğitime, 15 Şubat 2021’de köy ve anaokulları yüz yüze eğitime, tüm okullar 1 Mart 2021’de tekrar yüz yüze eğitime geçti. Elde edilen sonuçlar özellikle 1 Haziran 2020, 20 Kasım 2020 ve 1 Mart 2021 tarihlerinden sonra pozitif vaka sayısında dramatik yükselişler olduğunu göstermektedir. Ani ve keskin yükselişin en fazla olduğu dönem ise Haziran 2020’den (kontrollü serbestlik) tekrar kısıtlamaların başladığı zamana kadar olan süreçtir, (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Mart 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında, kritik dönemlerde vaka sayılarındaki değişimler

Çalışmaya alınan vakalar 1 yaş altı, 1-5 yaş, 6-10 yaş, 11-15 yaş ve 15 yaş üstü olarak yaş gruplarına ayrıldı ve yaş gruplarına göre ayaktan ve yatış durumları değerlendirildi. En

yüksek orandaki (%30,4) başvuruların 11-15 yaş aralığında, en düşük orandaki (%7,3) başvuruların ise bir yaştan küçük bebeklerde olduğu Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1 Vakaların yaş gruplarına göre ayakta veya yatarak takip dağılımı

Yaş Grubu	Ayaktan		Yatış		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<1 yaş	15	4,2	19	16,7	34	7,3
1-5 yaş	77	21,8	34	29,8	111	23,8
6-10 yaş	78	22,1	20	17,5	98	21,0
11-15 yaş	119	33,7	23	20,2	142	30,4
>15 yaş	64	18,1	18	15,8	82	17,6
Toplam	353	100	114	100	467	100

Çalışmamızda vakaların başvuru şikâyet yüzdeleri incelenmiştir. En yüksek oranda görülen şikâyetler; ateş (%61) ve öksürüktür (%47). En düşük oranda görülen şikâyetler ise tat alamama (%5,8) ve döküntüdür (%1,1). Ayrıca çalışmamızda hastaların başvuru şikâyetleri ve laboratuvar parametrelerinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendi. Öksürük, burun akıntısı şikâyetlerinin yaş gruplarına göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılık elde edilmezken, bir yaş altında; ateş (%88,2), kusma (%32,4), ishal (%29,4), 11-15 yaş arasında; boğaz ağrısı (%36,6), 15 yaş üstünde tat alamama (%11), koku alamama (%14,6), baş ağrısı (%18,3), halsizlik (%40,8), miyalji (%28), nefes darlığı (%17,1) şikâyetlerinin diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2 Vakaların başvuru şikayet oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Değişkenler		<1 yaş	1-5 yaş	6-10 yaş	11-15 yaş	>15 yaş	Toplam	p
Öksürük	-	20 (58.8%)	62 (55.9%)	49 (50.5%)	80 (56.3%)	36 (43.9%)	247 (53.0%)	0.351
	+	14 (41.2%)	49 (44.1%)	48 (49.5%)	62 (43.7%)	46 (56.1%)	219 (47.0%)	
Boğaz Ağrısı	-	34 (100.0%)	95 (85.6%)	77 (78.6%)	90 (63.4%)	56 (68.3%)	352 (75.4%)	< ,001
	+	0 (.0%)	16 (14.4%)	21 (21.4%)	52 (36.6%)	26 (31.7%)	115 (24.6%)	
Ateş	-	4 (11.8%)	29 (26.1%)	39 (39.8%)	66 (46.5%)	44 (53.7%)	182 (39.0%)	< ,001
	+	30 (88.2%)	82 (73.9%)	59 (60.2%)	76 (53.5%)	38 (46.3%)	285 (61.0%)	
Koku Alamama	-	34 (100.0%)	111 (100.0%)	97 (99.0%)	125 (88.0%)	70 (85.4%)	436 (93.4%)	< ,001
	+	0 (.0%)	0 (.0%)	1 (1.0%)	17 (12.0%)	12 (14.6%)	31 (6.6%)	
Tat Alamama	-	34 (100.0%)	111 (100.0%)	95 (96.9%)	127 (89.4%)	73 (89.0%)	440 (94.2%)	< ,001
	+	0 (.0%)	0 (.0%)	3 (3.1%)	15 (10.6%)	9 (11.0%)	27 (5.8%)	
Burun Akıntısı	-	31 (91.2%)	100 (90.1%)	80 (81.6%)	116 (81.7%)	72 (87.8%)	399 (85.4%)	,203
	+	3 (8.8%)	11 (9.9%)	18 (18.4%)	26 (18.3%)	10 (12.2%)	68 (14.6%)	
Baş Ağrısı	-	34 (100.0%)	109 (98.2%)	82 (83.7%)	123 (86.6%)	67 (81.7%)	415 (88.9%)	< ,001
	+	0 (.0%)	2 (1.8%)	16 (16.3%)	19 (13.4%)	15 (18.3%)	52 (11.1%)	
Halsizlik	-	26 (76.5%)	87 (78.4%)	69 (70.4%)	84 (59.2%)	51 (62.2%)	317 (67.9%)	0,010
	+	8 (23.5%)	24 (21.6%)	29 (29.6%)	58 (40.8%)	31 (37.8%)	150 (32.1%)	
Miyalji	-	33 (97.1%)	104 (93.7%)	83 (84.7%)	106 (74.6%)	59 (72.0%)	385 (82.4%)	< ,001
	+	1 (2.9%)	7 (6.3%)	15 (15.3%)	36 (25.4%)	23 (28.0%)	82 (17.6%)	
Kusma	-	23 (67.6%)	93 (83.8%)	82 (83.7%)	130 (91.5%)	76 (92.7%)	404 (86.5%)	,002
	+	11 (32.4%)	18 (16.2%)	16 (16.3%)	12 (8.5%)	6 (7.3%)	63 (13.5%)	
İshal	-	24 (70.6%)	93 (83.8%)	86 (87.8%)	129 (90.8%)	77 (93.9%)	409 (87.6%)	,005
	+	10 (29.4%)	18 (16.2%)	12 (12.2%)	13 (9.2%)	5 (6.1%)	58 (12.4%)	
Nefes Darlığı	-	34 (100.0%)	109 (98.2%)	94 (95.9%)	134 (94.4%)	68 (82.9%)	439 (94.0%)	< ,001
	+	0 (.0%)	2 (1.8%)	4 (4.1%)	8 (5.6%)	14 (17.1%)	28 (6.0%)	

Çalışmamızda 118 (%25,3) vakada lenfopeni, 45 (%9,6) vakada nötropeni ve 23 (%4,9) vakada trombositopeni olduğu görüldü. Yaşlara göre laboratuvar incelemesinde; bir yaş altında; lökopeni (%30,3), nötropeni (%36,4), AST (%38,2), 1-5 yaş arasında; LDH yüksekliği (%46,7), 6-10 yaş arasında; lökositoz (% 16,7), 15 yaş üstünde; lenfopeni (%51,7) ve CRP yüksekliği (%51,7) diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü Tablo 4.3’de gösterildi.



Tablo 4.3 Vakaların laboratuvar parametrelerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Değişkenler		<1yaş	1-5yaş	6-10 yaş	11-15yaş	>15yaş	Toplam	p
Lökosit	Lökositoz	0 (.0%)	8 (9.4%)	13 (16.7%)	9 (10.8%)	8 (13.8%)	38 (11.3%)	0,004
	Normal	23 (69.7%)	57 (67.1%)	57 (73.1%)	68 (81.9%)	44 (75.9%)	249 (73.9%)	
	Lökopeni	10 (30.3%)	20 (23.5%)	8 (10.3%)	6 (7.2%)	6 (10.3%)	50 (14.8%)	
Lenfopeni	+	0 (.0%)	21 (24.7%)	29 (37.2%)	38 (45.8%)	30 (51.7%)	118 (35.0%)	< ,001
	-	33 (100.0%)	64 (75.3%)	49 (62.8%)	45 (54.2%)	28 (48.3%)	219 (65.0%)	
		12 (36.4%)	15 (17.6%)	10 (12.8%)	6 (7.2%)	2 (3.4%)	45 (13.4%)	
Nötropeni	+	21 (63.6%)	70 (82.4%)	68 (87.2%)	77 (92.8%)	56 (96.6%)	292 (86.6%)	< ,001
	-	31 (93.9%)	80 (94.1%)	73 (93.6%)	75 (90.4%)	55 (94.8%)	314 (93.2%)	
		2 (6.1%)	5 (5.9%)	5 (6.4%)	8 (9.6%)	3 (5.2%)	23 (6.8%)	
Trombositopeni	+	30 (90.9%)	50 (60.2%)	55 (72.4%)	58 (69.9%)	28 (48.3%)	221 (66.4%)	< ,001
	Normal	3 (9.1%)	33 (39.8%)	21 (27.6%)	25 (30.1%)	30 (51.7%)	112 (33.6%)	
	Yüksek	14 (87.5%)	38 (95.0%)	50 (96.2%)	64 (98.5%)	42 (97.7%)	208 (96.3%)	
Ferritin	Normal	2 (12.5%)	2 (5.0%)	2 (3.8%)	1 (1.5%)	1 (2.3%)	8 (3.7%)	0,314
	Yüksek	11 (64.7%)	24 (53.3%)	38 (63.3%)	61 (92.4%)	38 (92.7%)	172 (75.1%)	
		6 (35.3%)	21 (46.7%)	22 (36.7%)	5 (7.6%)	3 (7.3%)	57 (24.9%)	
LDH	Normal	8 (57.1%)	22 (84.6%)	41 (82.0%)	44 (71.0%)	38 (79.2%)	153 (76.5%)	< ,001
	Yüksek	6 (42.9%)	4 (15.4%)	9 (18.0%)	18 (29.0%)	10 (20.8%)	47 (23.5%)	
		2 (14.3%)	5 (17.2%)	12 (27.3%)	18 (33.3%)	15 (48.4%)	52 (30.2%)	
D-Dimer	Normal	12 (85.7%)	24 (82.8%)	32 (72.7%)	36 (66.7%)	16 (51.6%)	120 (69.8%)	0,054
	Yüksek	15 (78.9%)	49 (79.0%)	51 (75.0%)	52 (68.4%)	33 (62.3%)	200 (71.9%)	
		4 (21.1%)	13 (21.0%)	17 (25.0%)	24 (31.6%)	20 (37.7%)	78 (28.1%)	
Prokalsitonin	Normal	21 (61.8%)	66 (79.5%)	73 (93.6%)	79 (97.5%)	54 (93.1%)	293 (87.7%)	< ,001
	Yüksek	13 (38.2%)	17 (20.5%)	5 (6.4%)	2 (2.5%)	4 (6.9%)	41 (12.3%)	
		31 (91.2%)	73 (89.0%)	76 (97.4%)	77 (96.3%)	54 (93.1%)	311 (93.7%)	
ALT	Normal	3 (8.8%)	9 (11.0%)	2 (2.6%)	3 (3.8%)	4 (6.9%)	21 (6.3%)	0,189
	Yüksek	15 (93.8%)	31 (96.9%)	48 (100.0%)	56 (100.0%)	36 (100.0%)	186 (98.9%)	
		1 (6.3%)	1 (3.1%)	0 (.0%)	0 (.0%)	0 (.0%)	2 (1.1%)	
CPK	Normal	1 (6.3%)	1 (3.1%)	0 (.0%)	0 (.0%)	0 (.0%)	2 (1.1%)	0,142
	Yüksek							

Hastalar klinik olarak asemptomatik, hafif, orta, şiddetli, kritik olarak derecelendirildi. Olguların klinik derecelendirme sayıları ve yüzdeleri incelendiğinde en

yüksek oranı (%78,6) hafif dereceli vakaların oluşturduğu, en düşük oranı (%0,6) ise kritik vakaların oluşturduğu Tablo 4.4’de gösterildi.

Tablo 4.4 Vakaların klinik derecelendirmeye göre dağılımı

Klinik Derecelendirme	Ayakta Tedavi		Yatış		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Asemptomatik	30	8,5	5	4,4	35	7,5
Hafif	315	89,2	52	45,6	367	78,6
Orta	8	2,3	27	23,7	35	7,5
Şiddetli	0	0	27	23,7	27	5,8
Kritik	0	0	3	2,6	3	0,6

Çalışmada aynı zamanda yaş gruplarına göre vakaların klinik derecelendirme sayıları ve yüzdeleri incelendi. Elde edilen sonuçlar bütün yaş gruplarında en yüksek oranı hafif dereceli vakaların oluşturduğunu gösterdi. En düşük oranın ise bütün yaş gruplarında kritik vakalar olduğu Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.5 Vakaların yaş gruplarına göre klinik derecelendirme dağılımı

Klinik Derecelendirme	<1yaş		1-5yaş		6-10 yaş		11-15yaş		>15yaş		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Asemptomatik	1	2,9	8	7,2	10	10,2	12	8,5	4	4,9	35	7,5
Hafif	25	73,5	87	78,4	79	80,6	116	81,7	60	73,2	367	78,6
Orta	7	20,6	10	9,0	3	3,1	8	5,6	7	8,5	35	7,5
Şiddetli	1	2,9	6	5,4	5	5,1	5	3,5	10	12,2	27	5,8
Kritik	0	,0	0	,0	1	1,0	1	,7	1	1,2	3	0,6

Vakaların laboratuvar parametrelerine ilişkin en düşük ve en yüksek değerler, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.6’da gösterildi.

Tablo 4.6 Laboratuvar bulgularının ortalama ve standart sapmalarının değerlendirilmesi

Parametreler	n	En Düşük	En Yüksek	Ort.	S
Lökosit	337	150	56400	7191,98	4282,28
Nötrofil	337	40	39100	4046,59	3412,67
Lenfosit	337	70	14230	2451,16	1959,38
Hemogloblin	337	5,0	19,6	13,13	1,91
Platelet	337	19000	725000	258566,77	85510,281
ESH	278	3	98	19,43	19,72
CRP	333	,10	221,00	11,54	27,50
AST	334	8,2	338,0	29,11	22,72
ALT	332	2,2	1008,0	22,61	59,41
Ferritin	216	5,40	989,00	85,80	120,27
Fibrinojen	205	105	1015	300,42	120,37
Trigliserit	176	27,6	329,0	88,33	47,77
LDH	229	36,0	2112,0	281,20	202,18
CK	188	27	534	98,07	59,98
PRC	172	,020	5,000	,13	,43
D-Dimer	200	0	9839	354,08	1012,73

Lenfopenisi olan hastaların hastaneye yatışla ilişkisinin değerlendirilmek amacıyla Ki-kare analizi yapıldı. Lenfopenisi olan ve olmayan hastaların hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı görüldü.

CRP yüksekliği olan hastaların hastaneye yatışla ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla Ki-kare analizi yapıldı. CRP yüksekliği olan hastaların hastaneye yatırılarak takip oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olduğu, $\chi^2(1)=21.10$, $p > 0,001$ görüldü.

Yatırılarak ve ayaktan izlenen hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit, sedimentasyon, CRP, ferritin ve PRC değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için bir dizi bağımsız gruplar için t-Testi yapıldı. Elde edilen sonuçlar yatarak tedavi gören vakaların lökosit sayısı, ESH, ferritin ve CRP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu Tablo 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.7 Ayaktan ve yatarak tedavi alan vakaların laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması

Parametreler		N	Ort.	S	% 5 Güven Aralığı		T	P
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Lökosit	Ayakta	225	6742,25	2779,26	-2317,86	-388,53	-2,76	0,01
	Yatış	112	8095,45	6219,98				
Nötrofil	Ayakta	225	3799,48	2456,47	-1516,90	29,78	-1,89	0,06
	Yatış	112	4543,04	4764,87				
Lenfosit	Ayakta	225	2329,16	1554,55	-811,72	77,54	-1,62	0,11
	Yatış	112	2696,25	2579,48				
ESH	Ayakta	181	13,87	12,38	-20,45	-11,42	-6,95	0,00
	Yatış	97	29,80	25,84				
CRP	Ayakta	222	5,64	10,84	-23,71	-11,70	-5,81	0,00
	Yatış	111	23,34	42,85				
PRC	Ayakta	126	0,11	0,44	-0,20	0,09	-0,73	0,47
	Yatış	46	0,17	0,39				
Ferritin	Ayakta	155	55,37	40,20	-140,61	-74,92	-6,47	0,00
	Yatış	61	163,13	198,02				

Fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde 323 hastanın (%69,2) fizik muayene bulguları normal iken, 106 hastada (%22,7) orofarenkste hiperemi, 33 hastada (%7,1) dinlemekle raller, sekiz hastada (%1,7) ronküs, altı hastada (%1,3) kutis marmoratus görüldü.

Hastaların temas yüzdeleri incelendiğinde; 263 (%56,3) vakada temas şüphesi varken, 204 (%43,7) vakada ise temas öyküsü olmadığı görüldü.

Çalışmamızda 383 hastaya akciğer grafisi çekildi, bu vakaların 133'ünde (%28,5) akciğer bulgusuna rastlandığı görülmektedir. 49 (%10,5) hastaya toraks BT görüntülemesi yapıldı. Bunların da 20'sinde (%40,8) COVID-19 açısından anlamlı pozitif bulgular elde edildi. Buzlu cam yoğunlukları 12 (%60) hastada görülmüş olup en yaygın görülen BT bulgusu iken beş (%25) hastada konsolidasyon, üç (%15) hastada atelektazi, üç (%15) hastada plevral efüzyon, bir (%5) hastada subplevral nodül, bir (%5) hastada plevral kalınlaşma görüldü. Üç hastanın akciğer grafisinde bulgu yokken toraks BT'sinde buzlu cam

yoğunlukları görüldü. Hastaların BT tutulumu incelendiğinde %35 unilateral, %65 bilateral tutulum gözlemlendi. Hastalara pandemi döneminde aylara göre toraks BT çekme oranımız üç aylık zaman dilimleri içinde değerlendirildi. Pandeminin ilk üç ayında %17, ikinci üç aylık dönemde %7, üçüncü 3 aylık dönemde %12, son üç aylık zaman diliminde ise %8 oranında toraks BT çekildiği görüldü.

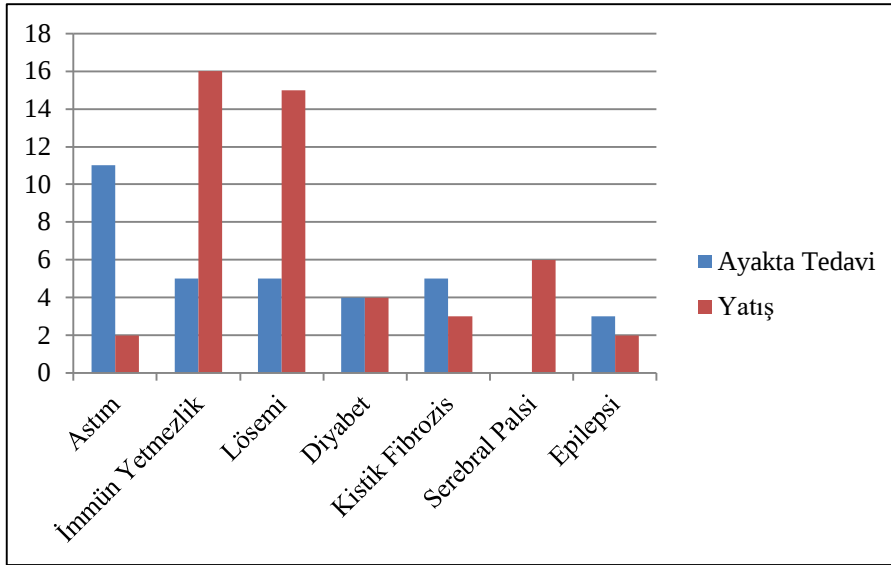
Çalışmada vakaların başvuru tanıları incelenmiştir. En yüksek oranda (%64) üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvuru olduğu Tablo 4.8’de görülmektedir.

Tablo 4.8 Başvuru tanı yüzdeleri

Tanı	Ayakta Tedavi		Yatış		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	275	77,9	24	21,1	299	64,0
Pnömoni	9	2,5	50	43,9	59	12,6
Aseptomatik	30	8,5	5	4,4	35	7,5
Gastroenterit	28	7,9	16	14,0	44	9,4
Febril Konvülsiyon	3	,8	5	4,4	8	1,7
Sepsis	0	0	6	5,3	6	1,3
Sinüzit	8	2,3	1	,9	9	1,9
Nötropenik Ateş	0	0	7	6,1	7	1,5

Çalışma süresince 114 hasta (%24,4) yatırılarak takip edilmiştir. Hastaların hastanede yatış süresinin 1 ile 65 gün (Ort. = 6,04±7,90) arasında değiştiği görülmektedir.

Çalışmada altta yatan hastalık yüzdeleri incelenmiştir. En yüksek oranı immün yetmezlik (%4,5) ve lösemi (%4,3) oluşturmaktadır. Hastaneye yatış olarak incelendiğinde immün yetmezlik, lösemi ve serebral palsi tanıları hastalarda yüksek yatış oranları dikkat çekmektedir (Şekil 3). Lösemi hastalarının kemoterapi protokollerine ara verildi ancak immün yetmezlik ve lösemi tanıları hastaların izleminde komplikasyon gelişen hastamız olmadı.



Şekil 4.3 COVID-19 tanımlı hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı

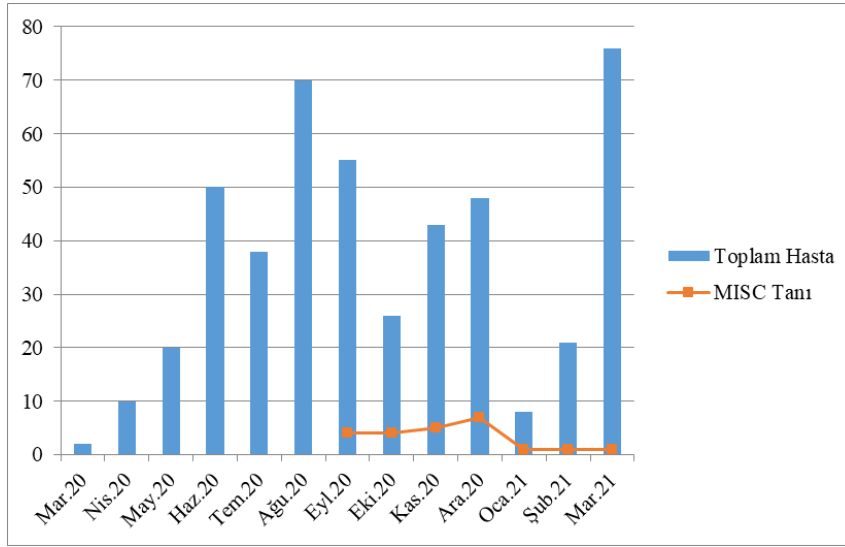
Hastaneye yatırdığımız 114 hastanın 20'sine (%17,5) favipiravir tedavisi verildi. Adolesan yaş grubunda ve tromboz açısından riskli 20 hastaya profilaktik DMAH verildi. 30 hastaya düşük doz kortikosteroid verildi. 30 hastanın oksijen desteği gereksinimi oldu. Hastaların tolerans durumuna göre 22 hastaya rezervuralı maske ile oksijen, altı hastaya yüksek akış nazal kanül oksijen ve üç hastaya endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilatör desteği verildi. Çalışma döneminde dört hasta (%0,8, 4/494) kaybedildi. İki hasta serebral palsi, bir hasta Down sendromu ve obezite tanımlı olup COVID-19 pnömonisi sebebiyle diğer hasta ise MIS-C tanısıyla takibi sırasında kaybedildi.

Çocuklarda COVID-19 ilişkili en önemli komplikasyonlardan birinin MIS-C olduğu bilinmektedir. Kliniğimizde takip ettiğimiz MIS-C tanı kriterlerini karşılayan 27 hasta için ayrıca değerlendirme yapıldı. Hastaların median yaşı 8,5 (2-16) yaş olup; %51,8'i kız, %48,2'si erkekti. 11 hastanın MIS-C tanısı öncesi COVID teması veya geçirme öyküsü yokken 13 hastanın COVID-19 temas öyküsü, üç hastanın COVID-19 geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların başvuru şikayetleri, sistem tutulumları, muayene ve laboratuvar bulguları Tablo 4.9'de gösterildi.

Tablo 4.9 MIS-C tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Şikayet ve bulgular	n	%	Sistem tutulumu ve laboratuvar	n	%
Ateş	27	100	Solunum sistemi	9	33
Halsizlik	23	88	Entübasyon ihtiyacı	2	7
Miyalji	19	70	Gastrointestinal sistem	4	14
Karın ağrısı	13	48	Nörolojik sistem	4	14
Bulantı	9	33	Akut böbrek hasarı	4	14
Kusma	9	33	Kardiyovasküler sistem	6	22
Nefes darlığı	7	25	İnotrop ihtiyacı	3	33
Boğaz ağrısı	6	22	Uzun QTc	3	11
Öksürük	4	16	Transaminaz artışı	5	18
Artralji	4	16	Lenfopeni	23	85,2
Tat kaybı	2	7	Trombositopeni	13	48
Koku kaybı	2	7	ESH yüksekliği	20	77
Döküntü	25	92	CRP yüksekliği	27	100
Konjonktivit	24	89	Pro-BNP yüksekliği	26	96
Çilek dili	23	86	Hipoalbuminemi	12	44
Dudaklarda fissür	14	51	Hiponatremi	14	51
El-ayak ödemi	9	33	D-dimer yüksekliği	24	88
Yüzde ödem	4	16	PRC yüksekliği	22	81

Ortalama yatış süresi 11 (4-60) gün olarak kayıt edildi. Hafif dereceli hastalara IVIG (2gr/kg) ve düşük doz steroid (2mg/kg/gün), orta dereceli hastalara aynı dozdan IVIG ve steroid (10 mg/kg/gün) ve ağır hastalara aynı dozdan IVIG, anakinra, pulse streoid (20mg/kg/gün) verildi. Kalp yetmezliği gelişen ve hızlı klinik kötüleşmesi hızlı ilerleyen iki hastaya plazmaferez uygulandı. Komplikasyon olarak iki hastada pulmoner emboli, bir hastada gastrointestinal sistem kanaması görüldü. Bir hastamız yatışının 60. gününde kaybedildi. Mart 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasındaki COVID-19 hasta dağılımları ve Eylül 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasındaki MIS-C tanı oranları Şekil 4.4'te bir arada gösterildi.



Şekil 4.4 COVID-19 ve MIS-C tanılı hasta dağılımları

MIS-C tanılı hastaların klinik derecelendirmelerinin laboratuvar parametreleriyle ilişkisi Kruskal Wallis H testi ile ve Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Gruplar arasında lökosit, nötrofil, CRP, albümin, Pro-BNP değerleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10 MIS-C tanılı hastaların klinik derecelendirmesi ve laboratuvar incelemeleri

	Hafif (n: 11, % 40,7)	Orta (n: 12, % 44,5)	Ağır (n: 4, % 14,8)	Toplam Hasta (n:27, % 100)	<i>p Value</i>	<i>p Value</i>
Lökosit/uL	6640±2470	10860±5250	12350±7350	9360±5070	,022	1 vs. 2: 0,010 1 vs. 3: 0,068 2 vs. 3: 0,808
Nötrofil/uL	4820±2250	9420±5400	11250±7340	7820±5220	,007	1 vs. 2: 0,003 1 vs. 3: 0,050 2 vs. 3: 0,716
Lenfosit/uL	1270±570	1090±800	670±130	1100±660	,147	
Hgb (g/dL)	12,1±1,92	11,6±1,4	12,3 ±1,2	11,9±1,5	,684	
Platelet/uL	187,545±57,710	172,750±117,540	150,500±31,690	175,481±86,040	,173	
ESR (mg/H)	54±27,4	35,2±28,2	58±31,1	46,2±29	,204	
CRP (mg/L)	114,1±64,9	203,1±98,8	270,7±64	176,9±97,8	,012	1 vs. 2: 0,032 1 vs. 3: 0,009 2 vs. 3: 0,182
PRC (ug/L)	9±18,9	13,2±17,8	56,5±75,8	19,5±36,7	,275	
AST (U/L)	44,3±68,3	36,9±33,9	78,8±86,3	46,1±57,8	,790	
ALT (U/L)	42,5±41,9	38,6±29,7	77,2± 86,3	45,9±45,7	,726	
Sodyum	135,1±5,1	132,4±4,9	132±3,4	133±4,9	,377	
Albumin (g/dL)	3,8±0,54	3,1±0,45	3,3±0,57	3,4±0,6	,010	1 vs. 2: 0,004 1 vs. 3: 0,077 2 vs. 3: 0,541
Ferritin (ug/L)	679±740	990±974,6	942±749	856±836	,614	
Fibrinojen (mg/dl)	495±186	519±193	677±165,9	533,1±190,4	,340	
D-Dimer (ng/mL)	2038±2597	2540±1359	3770±2899	2517±2164	,243	
Pro-BNP (ng/L)	2267±2117	5761±5070	26855±31567	7918±14423	,023	1 vs. 2: 0,105 1 vs. 3: 0,017 2 vs. 3: 0,066
Antikor (S/CO)	77,8±52	68,8±36,6	20,2±22,4	65,3±45,3	,123	

5. TARTIŞMA

COVID-19 pediatrik yaş grubunda çoğunlukla asemptomatik veya hafif dereceli enfeksiyona sebep olmaktadır ancak komplikasyonlarıyla önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çocuklar bulaş zincirinde önemli bir basamağı oluşturduğu için vaka yönetimi, izolasyon önlemleri açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Tüm dünyada yaşamı olumsuz etkileyen pandemi süreci hakkında daha çok klinik tecrübe ve yönetim şemaları oluşturulması hayatın normalleşmesi adına önemli adım olacaktır.

Türkiye’de 32 merkez 1156 pediatrik vakanın incelendiği bir çalışmada medyan yaş 10,75 yaş ve kız hasta oranı %49,7, erkek hasta oranı %50,3 olarak bulunmuştur (Karbuz ve ark., 2021). Çin CDC verilerine göre COVID-19’lu 2135 pediatrik hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada hastaların medyan yaş 7 yaş (2-13 yaş) idi. Bu hastalardan 1208’i (%56,6) erkek olup, erkek ve kız cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Dong ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda 467 COVID-19 tanılı hasta çalışmaya alındı ve hastaların medyan yaşı 5 yaş (1 ay-18 yaş) ve %48’i kız, %52’si erkekti. Çalışmamız medyan yaş olarak diğer çalışmalara göre daha düşük olup, cinsiyet oranı olarak benzer bulgular içermektedir. Çalışmamızda en küçük hastamız bir aylık infanttı ve bu durum bize her yaştan çocuğun COVID-19’a duyarlı olduğunu ve önemli bir cinsiyet farkı olmadığını gösterdi.

Aylara göre vaka sayıları ve yüzdeleri incelendiğinde en yüksek oranda başvuru olan aylar, Mart 2021 (%16,7) ve Ağustos 2020 (%15) iken en düşük oranda başvuru olan aylar ise Ocak 2021 (%1,7) ve Nisan 2020 (%2,1) aylarıdır. Aylara göre vaka sayılarındaki dağılım bu şekilde olsa da özellikle serbestleşmenin başladığı Haziran 2020’den sonra, eğitim sistemi değişikliği ile Kasım 2020 ve Mart 2021’ den sonra çocuk olgularda dramatik yükselişler olduğu görüldü. Okulların kapatılmasından sonra Mart-Nisan-Mayıs 2020’de az sayıda vaka görülürken 1 Haziran 2020’den sonra kontrollü serbestlik ile sokağa çıkma yasağı vb. kurallarda esneklikler olması pediatrik vaka grubunda da ciddi artışlara sebep oldu. İkinci önemli gelişme olan 21 Eylül 2020’den sonra kademeli olarak okulların yüz yüze eğitime geçmesiyle vaka sayılarında ciddi artışlar görüldü ve 20 Kasım 2020’de tekrar online eğitime geçilmesiyle sonraki dönemde vaka sayısında azalmalar görüldü. Son olarak

da 15 Şubat 2021’de köy okullarının açılması ve 1 Mart 2021’de diğer okulların yüz yüze eğitime geçmesiyle tekrar vakalarda artış görüldü. Beklenenin tersine pik aylarının bahar ve yaz aylarına ait olması ülkemizde uygulanan kısıtlamalar ve eğitim sistemindeki değişikliklerle yakın ilişkili olduğu düşünüldü.

48 çalışmadan 5829 pediatrik vakanın dahil edildiği bir meta-analizde hastalar yaş gruplarına ayrıldığında bir yaş altında %17, 1-5 yaş %24, 6-10 yaş aralığında %25, 11-15 yaş aralığında %20 ve 15 yaş üstü %18 vaka görülmekte idi (Cui ve ark., 2021). Yine 32 merkez 1156 pediatrik vakanın olduğu Türkiye’den yapılan çalışmada en fazla başvuru 6-12 yaş grubunda (%25,8), ardından >15 yaş (%23,2), en az olarak bir yaş altında (%7,8) vaka dağılımı görülmüştür. Çalışmamızda en fazla başvuru 11-15 yaş (%30,4) ve en az başvuru oranı 1 yaş altındaki (%7,3) grupta idi. Bu durum hasta yaşı arttıkça semptomatik vakaların daha fazla görülmesi ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda vakaların başvuru şikâyet yüzdeleri incelendiğinde yüksek oranda görülen şikâyetler; ateş (%61) ve öksürüktür (%47). En düşük düzeyde görülen şikâyetler ise tat alamama (%5,8) ve döküntüdür (%1,1). Benzer şekilde literatür tarandığında çocuklarda en sık başvuru nedeninin ateş ve öksürük olduğu görüldü. (Cui ve ark., 2021., Karbuz ve ark., 2021, Patel, 2020). Yaşları 10 ile 19 (ort.15,2) arasında değişen 149 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada; 40 hastada (%28,4) tat veya koku kaybı geliştiği ve bu 40 hastanın 28’inde (%19,8) tat-koku kaybının birlikte olduğu görülmüştür (Kumar ve ark., 2021). Çalışmamızda tüm yaş grupları dâhil edilince düşük orada olan tat-koku kaybı, 10 yaş üstü hastalar ayrı değerlendirildiğinde %26,4 olarak bulundu. Yaş gruplarına göre başvuru şikâyetleri incelendiğinde ateş-kusma-ishal bir yaş altında (%88,2-%32,4-%29,4), boğaz ağrısı-halsizlik 11-15 yaş (%36,6-%40,8) arasında, koku alamama- tat alamama-baş ağrısı-myalji-nefes darlığı >15 yaş (%14,6-%11-%18,3-%28-%17,1) anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Çok merkezli bir çalışmada ateş 0-3 yaş arasında, öksürük 0-1 yaş ve >15 yaş, myalji >15 yaş, dispne 1-3 yaş arasında diğer yaşlara göre anlamlı bulunmuştur (Karbuz ve ark., 2021). En az bir semptomu olan COVID-19 pozitif ve negatif çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada öksürük (%24,5) ve burun akıntısı (%19,3) sık görülürken bulguların pozitif prediktif değeri olmadığı gösterilmiştir ancak anosmi, aguzi, bulantı-kusma, baş ağrısı ve ateş yakınmalarının pozitif prediktif değeri anlamlı bulunmuştur (King ve ark., 2021).

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde PRC yüksekliği (%69,8), lenfopeni (%35), LDH yüksekliği (%24,9), D-Dimer yüksekliği (%23,5) saptandı. Lenfopeni, D-Dimer, PRC yükseklikleri COVID-19 için uyarıcı laboratuvar bulguları olabilir. Karbuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş gruplarına göre bakıldığında lenfopeni >15 yaş, AST yüksekliği 0-1 yaş arasında diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda lökositoz 6-10 yaş arasında (%16,7), lökopeni, nötropeni, AST yüksekliği bir yaş altında (%30,3, %36,4, %38,2), lenfopeni, CRP yüksekliği >15 yaş (%51,7, %51,7), LDH yüksekliği 1-5 yaş arasında (%46,7) diğer yaş gruplarına göre anlamlı bulunmuştur. Bu durum çocuklarda COVID-19'un laboratuvar parametreleri üzerine etkisinin diğer viral enfeksiyonlarla benzer şekilde olduğunu desteklemektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada median PRC değerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Yine geniş kapsamlı bir meta-analizde benzer şekilde PRC yüksekliği %36, LDH yüksekliği %29 olguda saptanmıştır. Aynı çalışmada bir yaş altında CRP yüksekliği %42, lenfopeni %33, LDH yüksekliği %50, AST yüksekliği %33, ALT yüksekliği %47, kreatinin kinaz (CK) yüksekliği %88 olarak bulunmuştur (Cui ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda bir yaş altı olgularda altında CRP yüksekliği %9,1, lenfopeni %0, LDH yüksekliği %35,3, AST yüksekliği %38,2, ALT yüksekliği %8,8, CK yüksekliği %6,3 olarak bulundu. Yapılan meta-analizle karşılaştırıldığında; meta-analizde bir yaş altı kritik hasta oranı %14 olarak bulunmuştur, bizim hasta grubumuzda bir yaş altı kritik hastamız yoktu.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz diğer önemli laboratuvar bulguları ise yatarak tedavi gören vakaların lökosit, ESR, ferritin ve CRP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğudur. Literatüre bakıldığında hastalık ciddiyeti ve akciğer tutulum alanı ile CRP yüksekliği arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (Wang, 2020). Çalışmamızda 118 (%35) vakada lenfopeni, 45 (%9,6) vakada nötropeni, 23 (%4,9) vakada trombositopeni mevcuttu. Bir çalışmada lenfopeni başvuru sırasında %72 hastada gözlenmiştir ancak ciddi hastalığı olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Zachariah ve ark., 2020). Çalışmamızda lenfopenisi olan ve olmayan ayaktan takip ve hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ancak literatürde yetişkin hasta grubunda lenfopenisi olan hastalarda COVID-19'un ağır klinik bulgularla seyredebileceği ve bu hasta grubunda düzenli izlem ile dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (Henry ve ark., 2020).

Çocukların büyük çoğunluğunun klinik tablosunun asemptomatik veya hafif seyirli olması; nazal epiteldeki virüsün bağlandığı ACE-2 reseptörünün az olmasına, anatomik olarak daha kısa solunum yoluna sahip olmalarına ve önceki yaygın koronavirüs enfeksiyonuna karşı geçirilmiş bağışıklığa sahip olmalarına bağlanmıştır (Chatziparasidis ve Kantar, 2021). Yapılan bir çalışmada hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında, 263 (%22,7) hasta asemptomatik, 668 (%57,7) hasta hafif, 209 (%18,1) hasta orta ve 16 (%1,5) hasta ağır klinik derecelendirmeye sahipti (Karbuz ve ark., 2021). Cui ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde hastalar benzer şekilde klinik olarak derecelendirildiğinde; asemptomatik %20, hafif %33, orta %51, ciddi %7, kritik %5 olarak görülmüş ve ölüm bildirilmemiştir. COVID-19 pozitif 2135 hasta ile yapılan çalışmada hastalığının ciddiyet yüzdesini değerlendirdiklerinde; 94'ünü asemptomatik (%4,4), 1088'ini hafif (%51) ve 826'sını orta (%38,7) olarak bulmuşlardır. Asemptomatik, hafif ve orta klinik durumları toplam hasta sayısının %94'ünü oluşturmaktadır (Dong ve ark., 2020). Çalışmamızda hafif dereceli 368 hasta (%78,8) en sık ve kritik 3 hasta (% 0,6) en az görülen hasta grubuydu. COVID-19 çocuklarda genellikle diğer çalışmalarla benzer olarak asemptomatik ve hafif seyretmektedir. Ayrıca çocuklarda altta yatan kronik hastalık insidansı az olması nedeni ile asemptomatik ve hafif olguların fazla olduğu ve komplikasyon risklerinin erişkinlere göre daha düşük olduğu düşünüldü.

Yapılan bir çalışmada toplum ve okul tabanlı değerlendirmelerin sonuçlarına göre çocukların daha az sıklıkla enfekte olduğu ve enfekte ettiği gösterilmiştir (Li ve ark., 2020). Enfeksiyon kaynağı olarak tespit edilen 178 çocuktan 132'sinin (%74,2) aile içi temas öyküsü olduğu ve 125 ailede (%66,8) ilk vakanın yetişkin kişi olduğu görülmüştür. Virüsün aile içi yayılımlarında esas olarak yetişkinler rol oynar. Çocuklar yaşa, semptomlara veya enfeksiyonun ciddiyetine bakılmaksızın orta veya yüksek viral yüke sahiptir. Çocukların devam eden pandemideki rolünü aydınlatmak ve özellikle okulların açık kalması ve COVID-19 aşılarının mevcut olacağı durumlarda aşılama için öncelik verilmesi gereği ışığında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür (Maltezou ve ark., 2020). 24 çalışmanın toplandığı bir derlemede çoğunlukla erişkin kaynaklı aile içi bulaş olduğu görülmüştür (Mehta ve ark., 2020). Çalışmamızda hastaların temas yüzdeleri incelendiğinde elde edilen sonuçlara göre 263 (%56,3) vakada aile içi temas şüphesi olduğu görülürken, 204 (%43,7) vakada ise temas şüphesi olmadığını görülmektedir. Literatür verilerine göre daha düşük

temas yüzdesi olması hasta yakınlarının izole kalıp ekonomik kaygılarıyla saklamasıyla veya okulların bir yıllık dönemde çoğu zaman online eğitim sistemi ile eğitim vermesiyle ilişkili olabilir.

COVID-19'da solunum sistemi etkilenimi sık görüldüğü için radyolojik olarak değerlendirme tanı ve tedavi takibinde önemli yer tutmaktadır. COVID-19'lu hastaların izleminde yapılan görüntülemelerdeki kohort çalışmasında RT-PCR sensitivitesi %91 iken x-ray görüntüleme tekniğinin sensitivitesi %69 olarak bulunmuştur. X-ray görüntülemesindeki bulgular BT ile benzerdir. Yaygın olarak bilateral, periferik, konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri görülür. Görüntülemedeki konsolidasyon alt loblarda görülür ve sıklıkla semptomlar başladıktan 10-12 gün sonra pik yapar (Wong ve ark 2020). Çalışmamızda 383 vakanın akciğer grafisinin çekildiğini, bu vakaların 133'ünde (%28,5) akciğer bulgusuna rastlandığı görülmektedir. Çalışmamızda x-ray görüntülemesindeki akciğer bulgusu olan hasta oranının diğer çalışmalara göre düşük olması hastaların erken dönemde hastaneye başvurmalarına bağlanmıştır. Aynı zamanda hastaların klinik derecelendirmesine göre büyük çoğunluğunun asemptomatik, hafif, orta derecede olmasıyla da ilişkili olabilir.

Çocukları radyasyon riskinden korumak için toraks BT daha dikkatli kullanılmalıdır. Yamalı infiltrasyon, buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon COVID-19 pnömonisinde yaygın olarak görülen toraks BT bulgularıdır (Kumar ve ark 2020). Yapılan bir metaanalizde normal görüntüleme %41, buzlu cam %36, bilateral yamalı infiltrasyon %28, lokal yamalı infiltrasyon %26, beyaz akciğer %2, plevral efüzyon %2 olarak görülmüştür (Cui ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda Ma ve arkadaşları %35, Lu ve arkadaşları %57 oranında normal toraks BT bulguları elde etmiştir. Başka bir derlemede 8 çalışma dahil edilmiş; % 50 normal toraks BT bulguları, parankimal tutulum %41'e kadar, santral tutulum %12,5'a kadar, peribronşial tutulum %28,6'ya kadar, subplevral %12,5-%100 arasında etkilenim görülmüş ve bunların içinden 5 çalışmada unilateral tutulum %25-42,9 arasında, bilateral tutulum %57,1-75 saptanmıştır. Aynı çalışmada buzlu cam dansiteleri %12,5-100, buzlu cam ve konsolidasyon %14-87,5, konsolidasyon %0-50, nadir olarak da bronşiyolit, bronkopnömoni, nodül, subplevral tutulum, halo görünümü, parankimal bant, interstisyel tutulum, beyaz akciğer, plevral efüzyon görülmüştür (Simoni ve ark., 2020). 39 çalışmadan 850 vakanın dahil edildiği bir başka çalışmada %26,5 normal, %55 unilateral tutulum, buzlu cam ve konsolidasyon %61,5 nadir olarak da halo bulgusu, interstisyel opasite, bronşial duvar

kalınlaşması görülmüştür (Katal ve ark., 2020). Çalışmamızda 49 (%10,5) hastaya toraks BT görüntülemesi yapılmıştır. Bunların da 20'sinde (%40,8) COVID-19 açısından anlamlı pozitif bulgular elde edilmiştir. Buzlu cam yoğunlukları 12 (%60) hastada görülmüş olup en yaygın görülen BT bulgusu iken beş (%25) hastada konsolidasyon, üç (%15) hastada atelektazi, üç (%15) hastada plevral efüzyon, bir (%5) hastada subplevral nodül, bir (%5) hastada plevral kalınlaşma görülmüştür. Üç hastanın akciğer grafisinde bulgusu yokken toraks BT'sinde buzlu cam yoğunlukları görüldü. BT tutulumu incelendiğinde %35 unilateral, %65 bilateral tutulum gözlenmiştir. Çalışmamızda diğer çocuk çalışmaları ile benzer şekilde akciğer tutulumu ve buzlu cam görülme olasılığı erişkinlere göre daha düşük bulunmuş olup bu durum çocuk vakaların daha hafif klinik bulgularla seyretmesi ile ilişkilendirildi. Çalışmamızda üçer aylık dönemlerde çekilen toraks BT yüzdelerine bakıldığında ise başlangıçta %17 oranında çekilirken, son üç aylık periyotta %8 oranında toraks BT çekildiği görüldü. Bu da COVID-19 pandemisinin tanı ve yönetim şemasının başlangıçta bilinmezliklerinin çok olmasıyla ilişkili olarak değerlendirildi. Klinik tecrübe ve birikim kazanıldıkça toraks BT çekme oranı belirgin düşmüştür. Çocuklarda BT çekilirken radyasyon riski göz önünde bulundurulmalı, gereken olgularda çekilmesi kanaatindeyiz ve bu durumlarda da düşük doz BT çekilmesini önermekteyiz.

Çalışma süresince 114 hasta (%24,4) yatırılarak takip edilmiştir. Rabha ve arkadaşlarının yaptığı 115 çocuk dahil edilen çalışmada benzer şekilde yatış oranı (%19,1) saptanmıştır. Çocuk hastaların yatış sürelerinin de değerlendirildiği bir derlemede ortama hastanede yatış günü 13,6 gün olarak bildirilmiştir (Patel, 2020). Bizim çalışmamızda hastanede yatış süresinin 1 ile 61 gün ($6,04 \pm 7,90$) arasında değiştiği görülmektedir. Pandemi başlangıcında ve altta yatan hastalığı olan çocuk hastalarda klinik progresyon ön görülemediği için pandemi başlangıcında hastalar daha çok yatırılarak izlendi, yatış oranının yüksekliği de bu durum ile ilişkilendirildi.

Altta yatan hastalığı olan COVID-19'lu vakalarda mortalite oranı yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak immüsupresyon durumu olanlarda tam tersi etki olduğu düşünülmektedir. Bu da doğal bağışıklık sisteminin artmış inflamatuvar yanıtına bağlı olarak görülen akciğer hasarının; immüsupresyonlu kişilerde olmamasına bağlanmıştır (D'Antiga, 2020). Lösemili hastalarda bazı nedenlerle ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu

yüzden kemoterapi protokolleri ertelenebilir veya düşük dozdan devam edilebilir (Gavillet M ve ark., 2020). Çalışmamızda altta yatan hastalığı olanları değerlendirdiğimizde en yüksek oranı immün yetmezlik (% 4,5) ve lösemi (% 4,3) oluşturmaktadır. Kliniğimizde takipli lösemili hastaların kemoterapi protokolleri ara verildi ancak lösemi hastalarında COVID-19 ilişkili komplikasyon görülmedi. İmmünsüpresyon sebebiyle takip ettiğimiz hastaların büyük çoğunluğu hastaneye yatırılarak izlendi. Bu durum COVID-19'un klinik seyrinin öngörülememesiyle ilişkiliydi. Yatırarak takip ettiğimiz COVID-19'lu immünsuprese hastalarda şiddetli ve kritik dereceli hastamız yoktu. Yapılan çocuk çalışmalarında yatış komorbiditesi en çok astım olduğu görüldü (Patel, 2020, Rabha ve ark., 2020). Çalışmamızda astım hastalığı olan çocuklar genellikle ayaktan takip edildi.

COVID-19'u önleyici tedavi olmamakla birlikte çocuklarda semptomatik ve destekleyici tedaviler önem kazanmaktadır. Rusya, Japonya, Çin ve Tayland'da yapılan COVID-19'lu hastalarda favipiravirin etkisi değerlendirildiğinde hafif ve orta dereceli klinik olanlarda faydalı olduğu tespit edilmiştir, özellikle hastalık ve yatış süresini kısalttığı ve oksijen ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Hızlı viral klirens, daha yüksek klinik iyileşme oranı ve kanıtlanmış güvenlik profiline sahip, oral ilaç olarak kullanılabilirliği, COVID-19 için umut verici bir medikasyon sağlamaktadır (Joshi ve ark 2021). Hastaneye yatırdığımız 114 hastanın 20'sine (%17,5) favipiravir tedavisi verildi. Tedavi verilen hastalarımız genç adolesan grubu olup klinik derecelendirmesi; orta, şiddetli ve kritik olanlardı. Patel'in yaptığı derlemede interferon, klorokin, lopinavir- ritonavir, oseltamivir, IVIG, ribavirin gibi uygulanan tedavi kombinasyonları değerlendirilmiş ancak birbirlerine herhangi bir üstünlük gösterilmemiştir. Ülkemizde güncel yayınlar takip edilerek yaş grupları için tedavi algoritmaları belirlenmektedir ve hasta takibimizde bu algoritmalara uygun şekilde yönetim yapılmaktadır ve daha sıklıkla semptomatik tedavi uygulamaktayız.

Yetişkinlerde COVID-19 komplikasyonu olarak tromboemboli ve dissemine intravasküler koagülopati görülebilmektedir. Tromboza yatkınlık ilerleyici akciğer ve böbrek hastalığı, pulmoner emboli, venöz trombotik olaylar ve inme olarak kendini göstermektedir. Çocuklarda tromboembolik olaylar nadir görülmektedir ancak çocukların tromboz açısından risk altında olduğu bilinerek önlem alınması faydalıdır (Joshi ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda koagülasyon parametrelerindeki bozukluklar çocuklarda daha çok adolesan dönemde karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda tromboembolik olay gelişen

hastamız olmadı. Adolesan yaş grubunda ve tromboz açısından riskli olan 20 hastaya profilaktik DMAH verildi.

Seçilmiş vakalarda kortikosteroid kullanımının morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri görülmüştür. Dekametazon veya hidrokortizon ile benzer sonuçlar elde edilmiş. Dekametazon kullanımı hafif ve orta klinik derecelerinde önerilmezken özellikle oksijen ihtiyacı olan hastalarda önerilmiştir (National Institutes of Health, Mart 2021, WHO Eylül 2020). Kliniğimizde takip ettiğimiz 30 hastaya düşük doz steroid tedavisi verildi.

Kliniğimizde takip ettiğimiz 30 hastanın oksijen desteği gereksinimi oldu. Hastaların tolerans durumuna göre 22 hastaya rezervüralı maske ile oksijen, altı hastaya yüksek akış nazal kanül oksijen ve iki hastaya endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilatör desteği verildi. 10 çalışmadan 2914 çocuk hastanın dahil edildiği bir derlemede; makalelerden elde edilen kısıtlı bilgilerle benzer şekilde farklı oksijen terapileri verilmiş ve 327 hastalık bir çalışmada 7 hastanın (%2,1) mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştur (Patel, 2020).

COVID-19 çocuklarda çoğunlukla asemptomatik, hafif, orta dereceli klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Ancak morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir komplikasyon olan MIS-C'ye neden olabilmektedir. MIS-C inflamasyonun laboratuvar kanıtları ve COVID-19 enfeksiyonunun serolojik laboratuvar veya epidemiyolojik kanıtlarıyla birlikte ateş, şiddetli hastalık ve iki veya daha fazla organ sisteminin tutulumunu içerir. MIS-C'li çocukların klinik prezentasyonu ve epidemiyolojik özelliklerine ilişkin veriler kısıtlıdır. Birleşik Krallık, İtalya, Fransa ve İsviçre'den yapılan 70 vakalık derlemede, etkilenen çocukların yaşları 2-16 yaş aralığında ve çoğunluğun altta yatan komorbiditesi olmadığı görülmüştür. Yaygın başvuru semptomları arasında ateş, kusma, karın ağrısı ve/veya ishal dahil olmak üzere gastrointestinal semptomlar, konjonktivit ve döküntü dahil olmak üzere mukokutanöz semptomlar, baş ağrısı, sinirlilik ve ensefalopati dahil nörolojik tutulumdur. Yaygın olarak CRP, ESH, PRC, ferritin gibi inflamatuvar belirteçlerde önemli bir yükselme, nötrofili, lenfopeni, hiponatremi, akut böbrek hasarı, hipoalbuminemi, yüksek D-dimer ve pro-BNP, düşük fibrinojen görülür (Nakra ve ark., 2020). MIS-C tanılı 783 hastanın dahil edildiği derlemede; hastaların median yaşını 8,6 yaş, %44'ü kız, %56'sı erkek olarak bulmuştur. Sistem tutulumlarından en sık kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal etkilenim belirtilmiştir. Döküntü % 42 oranında görülmüş olup, COVID-19 serolojisi %58 vakada

pozitif, nötrofili %83, artmış CRP %94, lenfopeni %50, artmış pro-BNP %77 oranda görülmüştür (Radia ve ark., 2020). MIS-C tanılı 33 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada median yaş 10 yaş ve en sık başvuru şikayetleri ateş (%93) ve kusma (%69), kardiyak tutulum (%63) olarak görülmüştür. Tüm hastalarda CRP, D-dimer, Pro-BNP yüksek bulunmuş tedavi olarak hastanın klinik durumuna göre IVIG, steroid, tocilizumab, remdesivir, vazopressör, mekanik ventilatör, ekstrakorporal membran oksijenizasyonu ve intraaortik balon pompası uygulandığı bildirilmiş ve bir hasta iskemiye bağlı kaybedilmiştir (Kaushik ve ark., 2020). 186 MIS-C tanılı hastanın derlemesinde median yaş 8,3 yaş olup, 131 (%70) hastanın COVID-19 antikor serolojisi pozitif ve 164 (%88) hasta hastaneye yatırılarak takip edilmiştir. Sistem tutulumları değerlendirildiğinde; gastrointestinal sistem %92, kardiyovasküler sistem %80, hematolojik sistem %76, mukokütanöz tutulum %74 ve solunum sistemi %70 olarak görülmüştür. Hastaneye yatış süresi ortalama 7 gün ve 148 (%80) hastanın yoğun bakım ihtiyacı, 37 (%20) hastanın mekanik ventilasyon gereksinimi ve 90 (%48) hastanın vasopressör gereksinimi olmuş ve 4 hasta (%2) kaybedilmiştir (Felstein ve ark., 2020). Çalışmamızda 3 hastanın yoğun bakım ihtiyacı oldu. 32 merkezden MIS-C tanılı 614 çocuğun tedavi planları açısından değerlendirildiği bir çalışmada, 246 hastaya IVIG, 208 hastaya IVIG+ steroid, 99 hastaya sadece steroid, 22 hastaya biyolojik ajan, 39 hastaya tedavi verilmemiştir. IVIG+ steroid alan 56 hastada inotrop ihtiyacı ve ölüm bildirilmiştir ve sonuç olarak tedavilerinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir (McArdle ve ark., 2021). Bizim kliniğimizde hastalar başvuru bulgularına göre hafif, orta ve ağır olarak ayrılıp tedavisi planlanmıştır, ağır kardiyak tutulumu ve şok tablosu olan iki hastaya plazmaferez uygulanmıştır, ağır grupta olan bir hasta IVIG+ pulse steroid+ anakinra+ plazmaferez tedavilerine rağmen kaybedilmiştir. Bizim hastalarımızda yaş olarak diğer çalışmalara benzer olup laboratuvar bulgusu olarak CRP (%100), PRC (%81), D-dimer (%88), pro-BNP (%96) gibi inflamatuvar belirteçlerde yükseklikle birlikte lenfopeni (%85,2), hiponatremi (%51), hipoalbuminemi (%44), ılımlı trombositopeni (%48) dikkat çekmiştir. Pandemi döneminde çocuk hastaları başvuru sırasında değerlendirirken MIS-C hastalığı hafiften ağıra kadar farklı klinik prezentasyonlarla başvurabileceği için anamnez ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilerek göz önünde bulundurulmalı ve mortalite ve morbidite riski olduğu için hastaya uygun yaklaşım multidisipliner şartlarda hızlı yapılmalıdır.

Kritik vakalarımızdan ilki 11 yaşında serebral palsi tanılı erkek hasta yatışının 65. gününde; ikinci vakamız ise 12 yaşında serebral palsi tanılı kız hasta yatışının 35.gününde; üçüncü vakamız 17 yaşında Down sendromu ve obezite tanısı olan erkek hasta yatışının altıncı gününde kaybedildi. 8 yaşında bilinen bir hastalığı olmayan MIS-C tanılı bir kız hasta yatışının 60. Gününde kaybedildi. Bu durum bize altta yatan serebral palsi hastalığının COVID-19'lu hastalarda önemli mortalite nedeni olduğunu göstermiştir. Down sendromlu hastaların üst solunum yolları anatomik yapısında daha büyük adenoidler/tonsiller, daha küçük trakea, üst solunum yolu daralması, trakea, bronş, hava yolu malazisi ve glossoptoz dahil olmak üzere varyasyonlar vardır. Bu varyasyonlar, Down sendromlularda solunum yolu hastalıklarının sıklığını ve ölüm olasılığını arttırdığı bilinmektedir (Colvin ve Yeager, 2017). Meksika pediatrik popülasyonda 50 çocukla yapılan prosepektif bir çalışmada obezitesi olan beş çocuğun dördünde pnömoni geliştiği görülmüştür (Bustos-Cordova ve ark., 2020). Artmış yağ dokusu, insülin direnci, dislipidemi, yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri, temel besin maddelerinin düşük alımı, obez bireylerde organ ve sistemlerin işleyişini tehlikeye atan faktörlerdir. COVID-19'da obeziteden kaynaklanan organik değişiklikler solunum desteği ihtiyacını, tromboemboli riskini, glomerüler filtrasyon hızının bozulmasını, doğal ve kazanılmış immün yanıtta değişikliklere ve kronik inflamatuvar yanıtın bozulmasına sebep olmaktadır (Nogueira-de-Almeida ve ark., 2020). 10 çalışmanın alındığı derlemede yedi çalışmada mortalite bilgilerine ulaşılmış ve 2843 vakada 5 ölüm bildirilmiştir (%0.18), hastalardan biri aplastik anemi, biri intesupsiyon ve multiorgan yetmezliği tanılı olup diğer hastaların bilgilerine ulaşılamamıştır (Patel, 2020). Çalışmamızda mortalite oranı MIS-C hastası dahil edilmek üzere %0.8 (4/494) olup diğer çalışmalardan daha yüksektir, bu durum hastanemizin diğer illerden sevk alan ve kronik hastalıkları olan çocukları takip eden üçüncü basamak hastane hizmeti vermemizle ilişkili olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisi sırasında bir yıllık süreçte elde ettiğimiz deneyimlere dayanarak çocuklarda sıklıkla asemptomatik ve hafif olarak seyretmektedir ancak nadirde olsa ağır seyretmektedir, yaş gruplarına göre hastalar farklı kliniklerle prezente olabilir. Çocukların bulaş zincirinde yer alabileceği unutulmamalıdır. Ciddi bir komplikasyon olan MIS-C hastalarının erken tanınması, multidisipliner yaklaşım ve tedavi algoritmaları oluşturulması son derece önemlidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza hastanemizde ilk tanı alan COVID-19 çocuk hastadan sonraki dönemde bir yıl boyunca yaşları 1 ay ile 18 yaş arasında değişen 467 COVID-19'lu hasta ve 27 MISC tanılı çocuk hasta dâhil edildi. COVID-19'lu hastaların medyan yaşı 5 yaş (1 ay-18 yaş) ve %48'i kız, %52'si erkekti.
2. 13 Mart 2020 ve 1 Mart 2021 tarihleri arasında ülkemizde pandemi önlemleri kapsamında uygulanan kısıtlama ve serbestleştirmelerle beraber zamansal dağılımdaki vaka sayıları incelendiğinde 1 Haziran 2020, 20 Kasım 2020 ve 1 Mart 2021 tarihlerinden sonra dramatik yükselişler görüldü.
3. Çalışmaya alınan vakalar 1 yaş altı, 1-5 yaş, 6-10 yaş, 11-15 yaş ve 15 yaş üstü olarak yaş gruplarına ayrıldı. Hastaların başvuru şikâyetleri ve laboratuvar parametrelerinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendi. Öksürük, burun akıntısı ve döküntü şikâyetlerinin yaş gruplarına göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılık elde edilmezken, bir yaş altında; ateş (%88,2), kusma (%32,4), ishal (%29,4), 11-15 yaş arasında; boğaz ağrısı (%36,6), 15 yaş üstünde tat alamama (%11), koku alamama (%14,6), baş ağrısı (%18,3), halsizlik (%40,8), miyalji (%28), nefes darlığı (%17,1) sık görüldü.
4. Hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde 118 (%25,3) vakada lenfopeni, 45 (%9,6) vakada ise nötropeni ve 23 (%4,9) vakada trombositopeni olduğu görüldü. Laboratuvar incelemesinde; bir yaş altında; lökopeni (%30,3) nötropeni (%36,4), AST (%38,2), 1-5 yaş arasında; LDH yüksekliği (%46,7), 6-10 yaş arasında; lökositoz (%16,7), 15 yaş üstünde; lenfopeni (%51,7) ve CRP (%51,7) dağılımlarında yaş gruplarına göre anlamlı farklılık görüldü.
5. Vakalar yaş gruplarına göre klinik olarak sınıflandırıldığında hafif ve asemptomatik olanlarda anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmüştür. 6-10 yaş aralığında asemptomatik %10,2 ve 11-15 yaş aralığında hafif dereceli vakalar %81,7 sıklıkla. Orta ve şiddetli kliniği olanların yaş gruplarına göre dağılım oranları arasında ise anlamlı bir farklılaşma elde edilmedi $p > 0,05$.

6. Lenfopenisi olan hastaların hastaneye yatışla ilişkisi değerlendirildiğinde lenfopenisi olan ve olmayan hastaların hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir farklılaşma görülmedi.
7. CRP yüksekliği olan hastaların hastaneye yatışla ilişkisi değerlendirildiğinde CRP yüksekliği olan hastaların hastaneye yatırılarak takip oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olduğu görüldü.
8. Yatarak tedavi gören vakaların lökosit, ESR, ferritin ve CRP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.
9. Çalışmamızda 383 hastaya akciğer grafisi çekildi, bu vakaların 133'ünde (%28,5) akciğer bulgusu vardı. 49 (%10,5) hastaya toraks BT görüntülemesi yapıldı. Bunların da 20'sinde (%40,8) COVID-19 açısından anlamlı pozitif bulgular elde edildi. Pandeminin ilk üç ayında %17, ikinci üç aylık dönemde %7, üçüncü üç aylık dönemde %12, son üç aylık zaman diliminde ise %8 oranında toraks BT çekilmiştir. Pandemi deneyimi arttıkça toraks BT çekme oranı azalmıştır.
10. Hastaların altta yatan hastalık durumları değerlendirildiğinde en yüksek oranı immün yetmezlik (%4,5) ve lösemi (%4,3) oluşturmaktaydı. Hastaneye yatış olarak da incelendiğinde immün yetmezlik, lösemi ve serebral palsy tanıılı hastalarda yüksek yatış oranları dikkat çekmektedir.
11. Hastaneye yatırdığımız 114 hastanın 20'sine (%17,5) favipiravir tedavisi verildi. Adolesan yaş grubunda tromboz riski göz önüne alınarak 20 hastaya profilaktik DMAH verildi. 30 hastaya düşük doz kortikosteroid verildi. 30 hastanın oksijen desteği gereksinimi oldu. Hastaların tolerans durumuna göre 22 hastaya rezervüralı maske ile oksijen, altı hastaya yüksek akış nazal kanül oksijen ve üç hastaya endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilatör desteği verildi. Çalışma döneminde dört hasta kaybedildi. İki hasta serebral palsy, bir hasta Down sendromu tanıılı olup COVID-19 pnömonisi sebebiyle diğer hasta ise MIS-C tanısıyla takibi sırasında kaybedildi.

12. Çocuklarda korkulan en önemli komplikasyonlardan birinin MIS-C olduğu bilinmektedir. Kliniğimizde takip ettiğimiz MIS-C tanı kriterlerini karşılayan 27 hasta değerlendirildiğinde median yaş 8,5 (2-16) yaş olup; %51,8'i kız, %48,2'si erkekti. 11 hastanın MIS-C tanısı öncesi COVID teması veya geçirme öyküsü yokken, 13 hastanın COVID-19 temas ve üç hastanın COVID-19 geçirme öyküsü mevcuttu.
13. MIS-C tanılı hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; ateş (%100), halsizlik (%88), miyalji (%70), karın ağrısı (%48), bulantı-kusma (%33), nefes darlığı (%25), boğaz ağrısı (%22), öksürük (%16), tat-koku kaybı (%7) olarak görüldü. Fizik muayenede; döküntü (%92), non-pürülan konjonktivit (%89), çilek dili (%86), dudaklarda fissür (%51), ellerde-ayaklarda ödem (%33) görüldü.
14. MIS-C hastalarının sistem tutulumlarına bakıldığında dokuz hastada solunum sıkıntısı (iki hasta invaziv mekanik ventilasyon), yedi hastada gastrointestinal sistem tutulumu, dört hastada nörolojik sistem tutulumu (letarji, nöbet), dört hastada akut böbrek hasarı, beş hastada transaminazlarda artış, üç hastada inotrop ihtiyacı, üç hastada uzamış QTc görüldü.
15. MIS-C laboratuvar bulguları olarak tüm hastalarda nötrofili ve CRP yüksekliği, lenfopeni %85,2, trombositopeni %48, ESH yüksekliği %77, pro-BNP yüksekliği %96, hipoalbuminemi %44 oranda görüldü.
16. MIS-C hastaları klinik etkilenimlerine göre hafif, orta ve ağır şeklinde ayrıldı. Lökosit, nötrofil sayısında, CRP, albumin ve pro-BNP değerlerinde gruplar arasında farklılıklar saptandı.
17. MIS-C hastalarında hafif dereceli olan vakalara IVIG (2gr/kg) ve düşük doz steroid (2mg/kg/gün), orta dereceli vakalara aynı dozdan IVIG ve steroid (10 mg/kg/gün) ve ağır vakalara aynı dozdan IVIG, anakinra, pulsestreoid (20mg/kg/gün) verildi. İki hastaya plazmaferез uygulandı. Komplikasyon olarak iki hastada pulmoner emboli, bir hastada gastrointestinal sistem kanaması görüldü.

7. KAYNAKLAR

- Abdel-Mannan, O., Eyre, M., Löbel, U., Bamford, A., Eltze, C., Hameed, B., Hemingway, C. & Hacoheh, Y. J. J. N. 2020. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. 77, 1440-1445.
- Bustos-Cordova, E., Castillo-García, D., Cerón-Rodríguez, M. & Soler-Quiñones, N. J. I. P. 2020. Clinical Spectrum of COVID-19 in a Mexican Pediatric Population.
- Chan, J. F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H., To, K. K.-W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C.-Y. & Poon, R. W.-S. J. T. L. 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. 395, 514-523.
- Chatziparasidis, G. & Kantar, A. J. L. 2021. COVID-19 in Children with Asthma. 1-6.
- Cheng, M. P., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., Dittrich, S. & Yansouni, C. P. J. A. O. I. M. 2020. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: a narrative review. 172, 726-734.
- Colvin, K. L. & Yeager, M. E. J. E. R. R. 2017. What people with Down Syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. 26.
- Cui, X., Zhao, Z., Zhang, T., Guo, W., Guo, W., Zheng, J., Zhang, J., Dong, C., Na, R. & Zheng, L. J. J. O. M. V. 2021. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 93, 1057-1069.
- D'antiga, L. J. L. T. 2020. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. 26, 832-834.
- Danzi, G. B., Loffi, M., Galeazzi, G. & Gherbesi, E. J. E. H. J. 2020. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? 41, 1858-1858.

- De Souza, T. H., Nadal, J. A., Nogueira, R. J., Pereira, R. M. & Brandão, M. B. J. P. P. 2020. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review. 55, 1892-1899.
- Donà, D., Minotti, C., Costenaro, P., Da Dalt, L. & Giaquinto, C. J. T. P. I. D. J. 2020. Fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 in children: is it time to change our approach? 39, e133.
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z. & Tong, S. J. P. 2020. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. 145, e20200702.
- Duan, Y.-N., Zhu, Y.-Q., Tang, L.-L. & Qin, J. J. E. R. 2020. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. 30, 4427-4433.
- Evren E, Us E. COVID-19 Etkeni. Memikoğlu O, Genç V. editör. COVID-19. 1. Basım. Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020:1-8.
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M. & Martin, A. A. J. N. E. J. O. M. 2020. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. 383, 334-346.
- Gavillet, M., Klappert, J. C., Spertini, O. & Blum, S. J. L. R. 2020. Acute leukemia in the time of COVID-19. 92, 106353.
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R., Groot, R. J. D., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M. & Neuman, B. W. 2020. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group.
- Guan, C. S., Lv, Z. B., Yan, S., Du, Y. N., Chen, H., Wei, L. G., Xie, R. M. & Chen, B. D. J. A. R. 2020a. Imaging features of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evaluation on thin-section CT. 27, 609-613.

- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W. & Ou, C. J. L. H. B. L. M. 2020b. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N England J Med* 382: 1708-1720.
- Havers, F. P., Reed, C., Lim, T., Montgomery, J. M., Klena, J. D., Hall, A. J., Fry, A. M., Cannon, D. L., Chiang, C.-F. & Gibbons, A. J. J. I. M. 2020. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. 180, 1576-1586.
- Henry, B. M., Cheruiyot, I., Vikse, J., Mutua, V., Kipkorir, V., Benoit, J., Plebani, M., Bragazzi, N. & Lippi, G. J. A. B. M. A. P. 2020. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. 91, e2020008.
- Huang, Y., Tan, C., Wu, J., Chen, M., Wang, Z., Luo, L., Zhou, X., Liu, X., Huang, X. & Yuan, S. J. R. R. 2020. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. 21, 1-10.
- Jaime G. D., Eunkyung S., Christopher P O., COVID-19: Management in children, Updated:Jun 17 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children>.
- Joshi, S., Parkar, J., Ansari, A., Vora, A., Talwar, D., Tiwaskar, M., Patil, S. & Barkate, H. J. I. J. O. I. D. 2020. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19.
- Karbuz, A., Akkoc, G., Demirdag, T. B., Ciftcioglu, D. Y., Ozer, A., Cakir, D., Torun, S. H., Kepenekli, E., Erat, T. & Dalgic, N. J. F. I. P. 2021. Epidemiological, clinical, and laboratory features of children with COVID-19 in Turkey. 9.
- Kaushik, S., Aydin, S. I., Derespina, K. R., Bansal, P. B., Kowalsky, S., Trachtman, R., Gillen, J. K., Perez, M. M., Soshnick, S. H. & Conway Jr, E. E. J. T. J. O. P. 2020. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. 224, 24-29.

- King, J. A., Whitten, T. A., Bakal, J. A. & Mcalister, F. A. J. C. 2021. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. 193, E1-E9.
- Kumar, J., Meena, J., Yadav, A. & Yadav, J. J. J. O. T. P. 2020. Radiological findings of COVID-19 in children: A systematic review and meta-analysis.
- Kumar, L., Kahlon, N., Jain, A., Kaur, J., Singh, M. & Pandey, A. J. I. J. O. P. O. 2021. Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents. 142, 110626.
- Li, X., Xu, W., Dozier, M., He, Y., Kirolos, A. & Theodoratou, E. J. J. O. G. H. 2020. The role of children in transmission of SARS-CoV-2: a rapid review. 10.
- Liotta, E. M., Batra, A., Clark, J. R., Shlobin, N. A., Hoffman, S. C., Orban, Z. S., Koralnik, I. J. J. A. O. C. & Neurology, T. 2020. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. 7, 2221-2230.
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S. & Li, Y. J. N. E. J. O. M. 2020. SARS-CoV-2 infection in children. 382, 1663-1665.
- Ma, Y.-L., Xia, S.-Y., Wang, M., Zhang, S.-M., Wh, D. & Chen, Q. J. Z. D. D. E. K. Z. Z. C. J. O. C. P. 2020. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases. 22, 290-293.
- Maltezou, H. C., Magaziotou, I., Dedoukou, X., Eleftheriou, E., Raftopoulos, V., Michos, A., Lourida, A., Panopoulou, M., Stamoulis, K. & Papaevangelou, V. J. T. P. I. D. J. 2020. Children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: epidemiology, clinical course and viral loads. 39, e388-e392.
- Mcardle, A. J., Vito, O., Patel, H., Seaby, E. G., Shah, P., Wilson, C., Broderick, C., Nijman, R., Tremoulet, A. H. & Munblit, D. J. N. E. J. O. M. 2021. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.
- Mehta, N. S., Mytton, O. T., Mullins, E. W., Fowler, T. A., Falconer, C. L., Murphy, O. B., Langenberg, C., Jayatunga, W. J., Eddy, D. H. & Nguyen-Van-Tam, J. S. J. C.

- I. D. 2020. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. 71, 2469-2479.
- Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T. & Sax, P. E. J. A. O. I. M. 2020. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors.
- Morris, S. B., Schwartz, N. G., Patel, P., Abbo, L., Beauchamps, L., Balan, S., Lee, E. H., Paneth-Pollak, R., Geevarughese, A., Lash, M. K. J. M. & Report, M. W. 2020. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection—United Kingdom and United States, March–August 2020. 69, 1450.
- Nakra, N. A., Blumberg, D. A., Herrera-Guerra, A. & Lakshminrusimha, S. J. C. 2020. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. 7, 69.
- Nogueira-De-Almeida, C. A., Del Ciampo, L. A., Ferraz, I. S., Del Ciampo, I. R., Contini, A. A. & Ued, F. D. V. J. J. D. P. 2020. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review.
- Oran, D. P. & Topol, E. J. J. A. O. I. M. 2021. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. 174, 655-662.
- Patel, N. A. J. A. J. O. O. 2020. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. 41, 102573.
- Perlman, S. 2020. Another decade, another coronavirus. Mass Medical Soc.
- Rabha, A. C., Oliveira, F. I. D., Oliveira, T. A. D., Cesar, R. G., Fongaro, G., Mariano, R. F., Camargo, C. N., Fernandes, F. R. & Wandalsen, G. F. J. R. P. D. P. 2020. Clinical manifestations of children and adolescents with covid-19: report of the first 115 cases from sabará hospital infantil. 39.

- Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J. & Gupta, A. J. P. R. R. 2020. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation.
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N. & Theocharis, P. J. T. L. 2020. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. 395, 1607-1608.
- Shen, K.-L., Yang, Y.-H., Jiang, R.-M., Wang, T.-Y., Zhao, D.-C., Jiang, Y., Lu, X.-X., Jin, R.-M., Zheng, Y.-J. & Xu, B.-P. J. W. J. O. P. 2020. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). 16, 232-239.
- Simoni, P., Bazzocchi, A., Boitsios, G., De Leucio, A., Preziosi, M., Aparisi Gómez, M. P. J. J. O. M. I. & Oncology, R. 2020. Chest computed tomography (CT) features in children with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)-confirmed COVID-19: A systematic review. 64, 649-659.
- Sterne, J. A., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., Annane, D., Azevedo, L. C. P., Berwanger, O. & Cavalcanti, A. B. J. J. 2020. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. 324, 1330-1341.
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., Felix, S. E. B., Tie, Y., Fullerton, K. E. J. M. & Report, M. W. 2020. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. 69, 759.
- Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeftang, M. M., Spijker, R., Hooft, L., Emperador, D. & Dittrich, S. J. C. D. O. S. R. 2020. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease.
- Vakili, S., Savardashtaki, A., Jamalnia, S., Tabrizi, R., Nematollahi, M. H., Jafarinia, M. & Akbari, H. J. A. O. M. R. 2020. Laboratory findings of COVID-19 infection are conflicting in different age groups and pregnant women: a literature review.

- Van Den Borst, B., Peters, J. B., Brink, M., Schoon, Y., Bleeker-Rovers, C. P., Schers, H., Van Hees, H. W., Van Helvoort, H., Van Den Boogaard, M. & Van Der Hoeven, H. J. C. I. D. 2020. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z. & Xiong, Y. J. J. 2020a. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. 323, 1061-1069.
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G. & Tan, W. J. J. 2020b. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. 323, 1843-1844.
- Wang, X., Yuan, J., Zheng, Y., Chen, J., Bao, Y., Wang, Y., Wang, L., Li, H., Zeng, J. & Zhang, Y. J. Z. E. K. Z. Z. C. J. O. P. 2020c. Retracted: Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. 58, E008-E008.
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J. & Pittet, M. J. J. S. T. M. 2020. COVID-19 diagnostics in context. 12.
- Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H.-T., Leung, S. T., Chin, T. W.-Y., Lo, C. S. Y., Lui, M. M.-S., Lee, J. C. Y., Chiu, K. W.-H. & Chung, T. W.-H. J. R. 2020. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. 296, E72-E78.
- World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020.
- World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
- Yasuhara, J., Kuno, T., Takagi, H. & Sumitomo, N. J. P. P. 2020. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. 55, 2565-2575.
- Zachariah, P., Johnson, C. L., Halabi, K. C., Ahn, D., Sen, A. I., Fischer, A., Banker, S. L., Giordano, M., Manice, C. S. & Diamond, R. J. J. P. 2020. Epidemiology,

clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. 174, e202430-e202430.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W. & Lu, R. J. N. E. J. O. M. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.

