



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 SALGIN SÜRECİNİN KRONİK BÖBREK
HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bedirhan SATICI

Antalya,2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 SALGIN SÜRECİNİN KRONİK BÖBREK
HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bedirhan SATICI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif ÇOMAK

“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir. (Proje No:TTU-2021-5676)”

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2023

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında özveri ve içtenlikle bana yol gösteren, emeğini ve sabrını hiç esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr.Elif ÇOMAK'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca her türlü desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, hep başaracağıma inanan, bugünlerimin mimarı annem Ayşe SATICI'ya, kız kardeşim Sude Nur SATICI'ya, ve erkek kardeşim Kamuran SATICI'ya

Asistanlığım boyunca samimiyetle yanımda olan, zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen arkadaştan öte dostum Nazan TEKİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bedirhan SATICI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve kısaltmalar dizini	vi
Şekiller dizini	viii
Tablolar dizini	ix
Grafikler dizini	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)	3
2.1.1.COVID-19 Hastalığı Tanım	3
2.1.2.SARS-CoV-2 Virolojisi	3
2.1.3.Epidemiyoloji	5
2.1.3.1.SARS-CoV-2 Bulaşma Yolları	8
2.1.4.İmmünoloji ve Patogenez	11
2.1.5.SARS-CoV-2 Genetik ve Moleküler Özellikler	14
2.1.6.Klinik Özellikler	20
2.1.6.1 .İnkübasyon	20
2.1.6.2.Klinik Bulgular	20
2.1.6.2.1.Aseptomatik/Preseptomatik Hastalık	22
2.1.6.2.2.Hafif Hastalık	23
2.1.6.2.3.Orta Derece Hastalık	23
2.1.6.2.4.Şiddetli Hastalık	23
2.1.6.2.5.Kritik Hastalık	24
2.1.6.2.6.Ekstrapulmoner Bulgular ve Komplikasyonlar	24

2.1.6.2 .Çocuklarda Klinik Spektrum	26
2.1.6.2.1.Çocuklarda Şiddetli Hastalık	28
2.1.6.3.2.COVID-19 Nedeni ile Hospitalize Edilen Çocukların Özellikleri	30
2.1.6.3.3.Çocuklarda Çoklu Sistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)	31
2.1.6.3.4.Çocukların Hastalığı Hafif Geçirmesi ile ilişkili Hipotezler	33
2.1.7.COVID-19 Hastalık Şiddetini Etkileyen Risk Faktörler	34
2.1.8.Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	35
2.1.9.Tanı Yöntemleri	37
2.1.9.1.RNA Bazlı Yöntemler	37
2.1.9.2.İmmünolojik / Serolojik Yöntemler	39
2.2.Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda COVID-19	41
2.2.1.KBH Tanılı Çocuklarda Yapılmış COVID-19 Çalışmaları	43
2.3.SARS-COV-2 Seroepidemiyojisi (Seroprevalans)	56
2.3.1.Yetişkinlerde ve Çocuklarda SARS-CoV-2 Seroprevalansı	58
2.3.2.KBH Tanısı Olan Hastalarda SARS-CoV-2 Seroprevalansı	61
2.3.3.Toplumsal Bağışıklamanın Toplum Sağlığı Üzerine Etkileri	68
2.3.4.COVID-19 Aşılarının Toplum Bağışıklığı Üzerine Etkileri	70
3.GEREÇ VE YÖNTEM	74
3.1.Hastaların Özellikleri	74
3.2.Hasta Gruplarının Belirlenmesi	74
3.3.Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Yöntemleri	75
3.4.SARS-CoV-2 Antikorlarının Belirlenmesi	77
3.5.Anti-SARS-CoV-2 Antikor (IgA ve IgG) Testlerinin Özellikleri	78
3.6.İstatistiksel Analiz	79

4.BULGULAR	81
4.1.Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	82
4.2.Seropozitif Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	88
4.3.Seropozitif ve Seronegatif Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	92
4.4. Aşı Öncesi ve Aşı Sonrası Dönemdeki Hastaların COVID-19 Semptomları ve Bulaş Açısından Risk Faktörleri	94
4.5.Aşı Öncesi ve Aşı Sonrası Dönemdeki Seropozitiflerin COVID-19 Semptomları ve Bulaş Açısından Risk Faktörleri	97
4.6.COVID-19 Ön Tanısı İle PCR Testi Yapılan Hastaların Serolojik Değerlendirmesi	101
4.7.Hastaların Pandemi Dönemindeki Tedavi ve İzlem Bilgileri	105
5.TARTIŞMA	109
6.SONUÇLAR	121
7.ÖZET	124
8.ABSTRACT	127
9.KAYNAKLAR	130
10.EKLER	150
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı	
Ek 2. COVID-19 Semptom ve Temas Sorgulama Formu	
Ek 3. Gönüllü Bilgilendirme Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AKI	Akut Böbrek Hasarı
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
CAKUT	Konjenital Böbrek ve Üriner Kanal Anomalisi
CCL2	CC Kemokin Ligandı-2
CXCL10	CXC Motif Kemokin Ligandı-10
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
CNI	Kalsinörin İnhibitörü
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Zarf Proteini
HD	Hemodiyaliz
HT	Hipertansiyon
IFN-α	Interferon alfa
IFN-γ	Interferon gamma
IL-1β	Interlokin 1 beta
IL-18	Interlökin 18
IL-6	Interlökin 6

İNS	İdiopatik Nefrotik Sendrom
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
M	Membran proteini
MAPK	Mitojen Aktivite Protein Kinaz
MIS-C	Çocuklarda Çoklu Sistem İnflamatuvar Sendrom
MMF	Mikofenolat Mofetil
N	Nükleokapsid proteini
NTD	N-terminal bağlanma alanı
PD	Periton Diyalizi
RT-PCR	Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBD	Reseptör bağlanma alanı
RRT	Renal Replasman Tedavisi
S	Spike glikoprotein
SARS	Şiddetli Akut Solunum Sendromu
TNF	Tümör nekroz faktör
TX	Transplantasyon
VOC	Endişe Verici SARS-CoV-2 Varyantı
VOI	SARS-CoV-2 İlgi Varyantı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
1	Koronavirüslerin sınıflandırılması	4
2	Koronavirüs şematik yapısı	5
3	Koronavirüs ana kaynak ve bulaş	9
4	SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsünün şematik gösterimi	12
5	COVID-19 Hafif hastalık ve Şiddetli hastalıkta immünopatoloji şematik gösterim	13
6	COVID-19 hastalığında kritik hastalığa ilerleyiş	24
7	Şiddetli COVID-19'da biyokimyasal ve hematolojik Biyobelirteçler	36
8	Enfekte veya taşıyıcı bireyin hastalığı yayması şematik görünüm	69
9	Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların seroloji, semptom ve çalışıldıysa PCR durumlarına göre dağılımlarının şematik gösterimi	98
10	Seronegatif hastaların semptom ve çalışıldıysa PCR durumlarına göre dağılımlarının şematik gösterimi	104

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
1	SARS-CoV-2 endişe varyantları	16
2	COVID-19 hastalık şiddeti sınıflaması	21
3	Pediyatrik COVID-19’da sık görülen semptomlar	28
4	COVID-19’lu çocuklarda altta yatan komorbid durumların sıklığı	29
5	KBH tanılı Çocuklarda COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalar	53
6	Hastaların aşı dönemine göre demografik ve klinik özellikleri	87
7	Seropozitif hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri	91
8	Seropozitif/seronegatif hastaların demografik ve klinik özellikleri	93
9	Hastaların COVID-19 semptom ve bulaş açısından risk faktörleri	96
10	Seropozitif hastaların COVID-19 semptom ve bulaş risk faktörleri	100
11	Seropozitif hastalarda aşı dönemi ile PCR testi arasındaki ilişki	102
12	Hastaların pandemi dönemindeki izlem ve tedavi bilgileri	108

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>		<u>Sayfa</u>
Grafik 1	COVID-19 vakaları ile yaş grubu arasındaki ilişki	7
Grafik 2	COVID-19 ölüm oranları - yaş grubu ilişkisi	7
Grafik 3	SARS-CoV-2 baskın varyantların ülkemizdeki dağılımı	19
Grafik 4	Çalışma grupları	81
Grafik 5	Hastaların primer böbrek hastalığı tanılarının gruplara göre dağılımı	83
Grafik 6	Aşı öncesi ve sonrası gruplarda seropozitiflik durumu	86
Grafik 7	Gruplardaki seropozitif hastaların yaş dağılımı	88
Grafik 8	Gruplardaki hastaların semptom dağılımı	94

COVID-19 SALGIN SÜRECİNİN KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019’da Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Çin CDC) ve Wuhan Şehri sağlık yetkilileri, Çin’in Hubei Eyaleti Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının ortaya çıktığını bildirmiştir. Hastaların solunum yollarından yapılan izolasyon çalışmaları neticesinde etkenin yeni bir koronavirüs türü olduğu anlaşılmış ve bu virüse geçici olarak ‘‘2019-nCoV’’ adı verilmiştir. Daha sonrasında Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs’e (SARS-CoV) olan benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019 yılında tanımlanan SARS-CoV-2'nin neden olduğu bu enfeksiyona Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) adını vermiştir (1).

Yapılan analizler, bu virüs için orijinal konağın yarasalar olabileceğini öne sürmüş, insanlara bulaşmasını kolaylaştıran aracı bir konak olabileceği yönünde sonuçlar vermiştir (2). Epidemiyolojik incelemeler; ilk enfekte olan hastaların Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile temas öykülerinin olduğunu bildirirse de sonrasında bildirilen vakalar, bahsi geçen pazar ile temas durumu olmayan veya Wuhan şehrine seyahat etmemiş enfekte hastaları da içermektedir (3). Çin’de ortaya çıkan ilk vakalar ile birlikte COVID-19 hastalığı hızla yayılmaya başladı. Çin dışında diğer Asya ülkelerine, Avrupa ve Amerika kıtasına yayıldı. DSÖ, 30 Ocak 2020’de küresel acil durum olduğunu belirtmiş ve 11 Mart 2020 tarihinde de COVID-19 salgınını pandemi olarak ilan etmiştir. Aynı tarihte ülkemizde de ilk vaka bildirimi yapılmıştır (4).

COVID-19 pandemisi, aşılama uygulamalarına ve sağlık tesislerine erişmekte güçlük çekenler başta olmak üzere küresel düzeyde derin sosyo-ekonomik krizlere, ölüm ve sakatlıklara neden olmuştur. Pandemiye kontrol altına almak ve salgını yönetmek açısından küresel düzeyde birçok önlem alınmış, 2020 yılı sonlarına doğru SARS-CoV-2’ye karşı aşı geliştirilmiş olsa da virüs’ün global

olarak yayılması, bu yeni virüse karşı toplum bağışıklığının henüz tam oluşmamış olması ve virüs'ün genetik mutasyon oranının yüksek olması yakın zamanda birçok SARS-CoV-2 varyantının ortaya çıkmasına sebep olmuştur(5,6). Aşılama politikalarına rağmen, bağışıklıktan kaçabilen, yüksek bulaştırıcılığı olan ve yeni enfeksiyon dalgalarını da beraberinde getiren *delta* ve *omicron* gibi yeni varyantların ortaya çıkması vaka sayılarında ciddi artış ve dalgalanmaları beraberinde getirmiştir (6,7).

Pandemi sürecinin başlarında yapılan analizlerde; hastalığın çocuk yaş grubunda yetişkinlere göre daha az sıklıkta görüldüğü, daha hafif seyirli olduğu ve çoğu zaman tedavi gerektirmediği bildirilmiştir (8–10). Ancak pandeminin ilerleyen zamanlarında yapılan insidans çalışmalarında; çocuk ve yetişkinlerin SARS-CoV-2 ile enfekte olma sıklıklarının benzer olduğu, yetişkinlere kıyasla asemptomatik enfeksiyon oranının çocuklarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Yapılan çalışmalar her ne kadar çocuk yaş grubunda bu hastalığın daha hafif seyirli olduğunu gösterse de, COVID-19 hastalığı; özellikle altta yatan kronik hastalığı bulunan, immün sistemleri defektif, aşısız, yüksek riskli hastalar ile ilgili bir endişe kaynağı olmuş ve pandemi süreci boyunca güncelliğini korumuştur (12).

Kronik böbrek hastalığı olan, renal replasman tedavisi alan çocuklarda enfeksiyonlar önemli bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Özellikle diyaliz ünitelerinde çoklu temas öyküleri olan, hastaneye sık başvuran, böbrek nakli olmuş, immünsupresif tedavi almakta olan çocukların enfeksiyon hastalıkları açısından artmış risk altında oldukları bilinmektedir. Buna ek olarak farklı nedenlerle almakta oldukları immünsüpresif tedaviler bu çocukları enfeksiyonlara eğilimli hale getirmekte ve enfeksiyon seyrinin daha ağır olmasına neden olabilmektedir (13). Literatürde kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda COVID-19 ile ilgili epidemiyolojik ve klinik özellikler ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu süreçten kronik böbrek hastalığı olan çocuk hastaların nasıl etkilendiği ve asemptomatik enfeksiyon geçirip geçirmediikleri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda COVID-19 pandemi sürecinde karşılaştıkları enfeksiyon maruziyet risklerinin ve subklinik COVID-19 enfeksiyonu geçirme sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

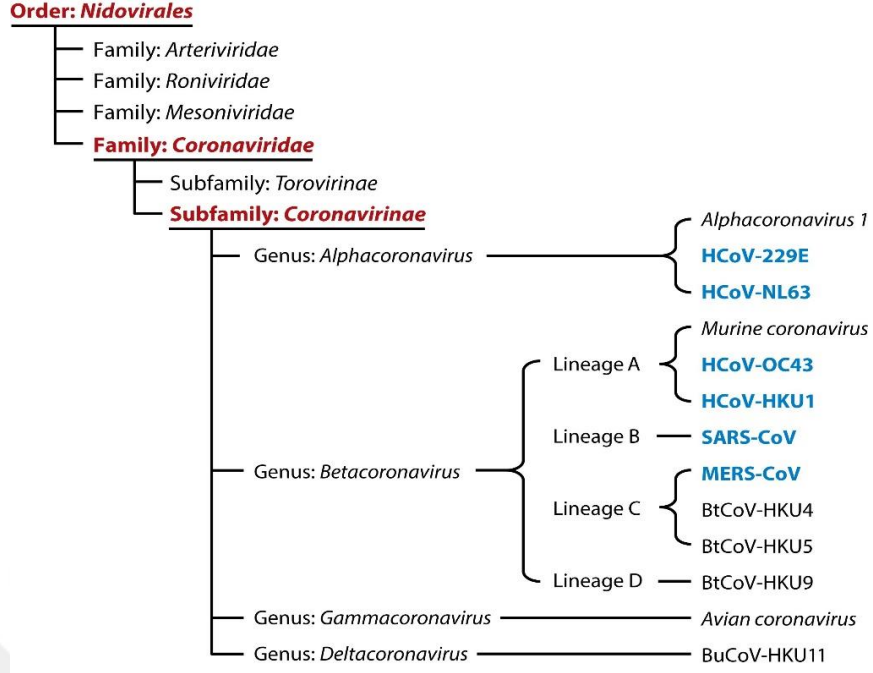
2.1 COVID-19 Hastalığı

2.1.1 COVID-19 Hastalığı Tanım

31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletine bağlı Wuhan kentinde hayvan pazarı ile teması olduğu öğrenilen bir grup insanda sebebi bilinmeyen pnömoni vakalarının ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan klinik incelemeler sonucunda etkenin yeni bir koronavirüs türü olan SARS-CoV-2 olduğu anlaşılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyona Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) adını vermiştir. Akabinde, hastalık tüm dünyada hızla yayılmaya başlamış, 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (1). COVID-19 hastalığı çocuklarda sıklıkla asemptomatik seyir gösterse de etkenin bazı olgularda kritik hastalığa neden olduğu, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliklerinin görülebildiği gösterilmiştir (9).

2.1.2 SARS-CoV-2 Viroloji

Koronavirüsler, *Nidovirales* takımına ait *Coronaviridae* ailesi içerisinde yer alan, *Coronavirinae* olarak bilinen bir grup virüsten oluşmaktadır. *Coronavirinae* alt ailesi serolojik ve genomik yapılarına göre; alfacoronavirüs, betacoronavirüs, gamacoronavirüs ve deltacoronavirüs olmak üzere, kendi arasında dört farklı cinse sınıflandırılmıştır. Koronavirüsler, zarflı, 80-220 nm çapında, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA genomu taşımaktadırlar. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde; zarf etrafında taç benzeri çıkıntıları olması nedeni ile “Koronavirüs” adını almıştır. İnsanlardaki enfeksiyonlardan sorumlu olan cinsler alfa ve beta koronavirüsler olup şimdiye kadar altı koronavirüsün insanları enfekte ettiği; dört tanesinin endemik (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, ve HCoV-HKU1), iki tanesinin epidemik olduğu (SARS-CoV ve MERS-CoV) bilinmektedir (Şekil 1)(1).

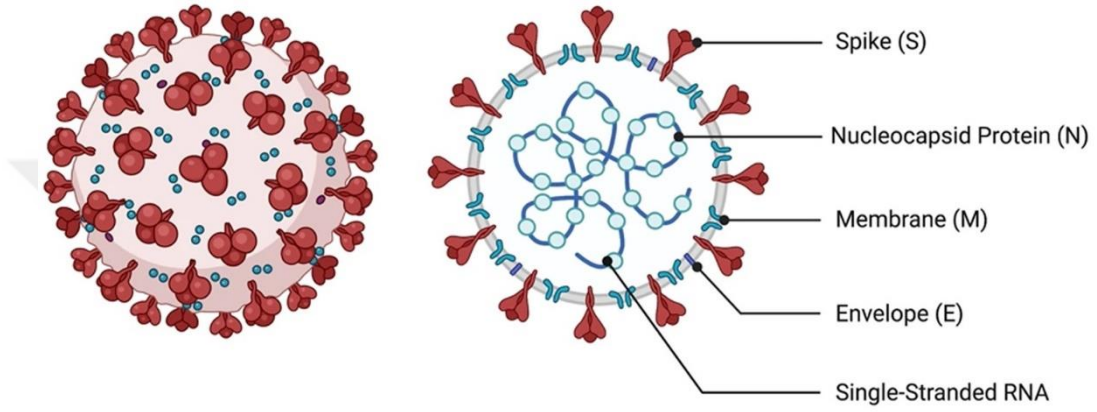


Şekil 1: Koronavirüslerin sınıflandırılması (14)

İlk defa bir hastanın bronkoalveolar lavaj sıvısından izole edilen SARS-CoV-2 virüsü, yapılan filogenetik çalışmalar neticesinde betacoronavirüs cinsine ait olduğu saptanmış, yapısının benzerliği nedeniyle Ağır akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) virüsüyle aynı alt grupta olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Koronavirüs nükleokapsidi, RNA genomu ve fosforillenmiş nükleokapsit (N) proteininden oluşmaktadır. Nükleokapsit, fosfolipid çift katmanı içerisine gömülmüş olup spike (S) proteini ve bazı koronavirüs türlerinde bulunan hemagglutinin-esteraz (HE) proteini ile kaplanmıştır. Zarf (E) proteini ve Membran (M) proteini virüs zarfındaki spike (S) proteinleri arasında yer almaktadır (Şekil 2). Virüsün dış yüzeyinde bulunan spike (S) proteini SARS-CoV-2'ye karakteristik bir görünüm kazandırmakta, bu protein sayesinde virüs, konak hücrenin ACE-2 reseptörüne bağlanarak konak hücre içerisine giriş yapmaktadır (1).

SARS-CoV-2'nin genomik RNA'sı, spike (S) proteini, nükleokapsid (N) proteini, membran (M) proteini ve zarf (E) proteini olmak üzere dört yapısal proteini kodlar (15). S glikoproteini, virüsün konak hücreye girmesini kolaylaştıran

S1 ve füzyondan sorumlu olan S2 olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. S1 alt birimi ayrıca, virüsün konak hücre üzerindeki doğal reseptörüne bağlanmasından sorumlu olan reseptör bağlanma alanını (RBD) ve N-terminal alanını (NTD) içerir. RBD ve NTD alanları antiserum veya aşı ile oluşan nötralizan antikorların potansiyel hedefleridir (7).



Şekil 2: Koronavirüs şematik yapısı (16)

2.1.3. Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının ortaya çıkması birlikte yeni bir koronavirüs türü olan SARS-CoV-2 ilk kez tanımlanmış oldu. Çin'deki ilk vakalardan sonra hastalık hızla tüm dünyaya yayılmaya başladı. İlk importe vaka Taylan'dan bildirilen 61 yaşındaki Çinli bir kadın olup devam eden süreçte hastalık önce avrupa sonrasında Kuzey Amerikada ciddi vaka artışlarına sebep olmuştur (17). 11 Mart 2020 tarihinden itibaren Pandemi olarak nitelendirilen COVID-19 salgını, DSÖ'nün verilerine göre 14.01.2022 tarihi itibarıyla tüm dünyada 318.648.834 onaylanmış vakaya, 5.518.343 ölüme neden olmuştur (18).

Hastalığın küresel olarak yayılmasıyla birlikte enfekte kişi sayısı giderek artmış, bu durum çok sayıda mutasyon biriktiren, virülansı yüksek yeni varyantların

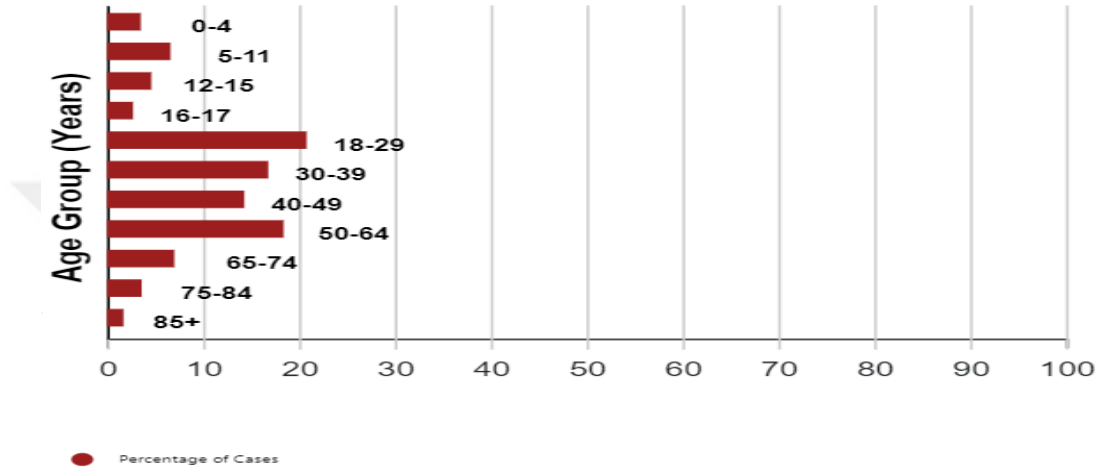
ortaya çıkmasına neden olmuştur. Farklı kıtalarda ortaya çıkan ve kısa süre içerisinde bulunduğu popülasyonda baskın hale gelebilen bu varyantlar, insan küresel sağlığında büyük endişelere neden olmuş, beraberinde sosyal ve ekonomik yükleri getirmiştir. COVID-19 hastalığının kontrolsüz bir şekilde yayılmasının devam etmesi, hastalığa karşı aşılarda çok hızlı bir şekilde geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. 2020 yılı sonlarına doğru SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirilmiş, aşının yaygınlaşması ile kişisel bağışıklamada önemli sonuçlar elde edilerek toplum bağışıklığının artmasına katkıda bulunulmuştur. Ancak virüs'ün global olarak yayılması, bu yeni virüse karşı global bağışıklığın henüz oluşmamış olması ve virüs'ün mutasyon oranının yüksek olması yakın zamanda potansiyel yeni SARS-CoV-2 varyantları ile ilgili endişeleri beraberinde getirmektedir (6,19).

Türkiye'de ilk konfirme vakaya 11 Mart 2020 tarihinde rastlanmış, COVID-19'a bağlı ilk ölüm bildirimi 17 Mart 2020'de yapılmıştır (4). Türkiye'de ilk aşılama 13 Ocak 2021 tarihinde yapılarak aşılama süreci başlatılmış olup halen devam etmektedir. Nisan 2021 tarihi ile birlikte ülkemizde farklı varyantlar görülmeye başlanmış, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 11.09.2022 tarihli verilerine göre; Türkiye'deki toplam vaka sayısı 16.797.750, ölüm sayısı 100.840, uygulanan toplam aşı sayısı (1., 2. ve 3.doz toplam) 152.143.933 olarak rapor edilmiştir (20).

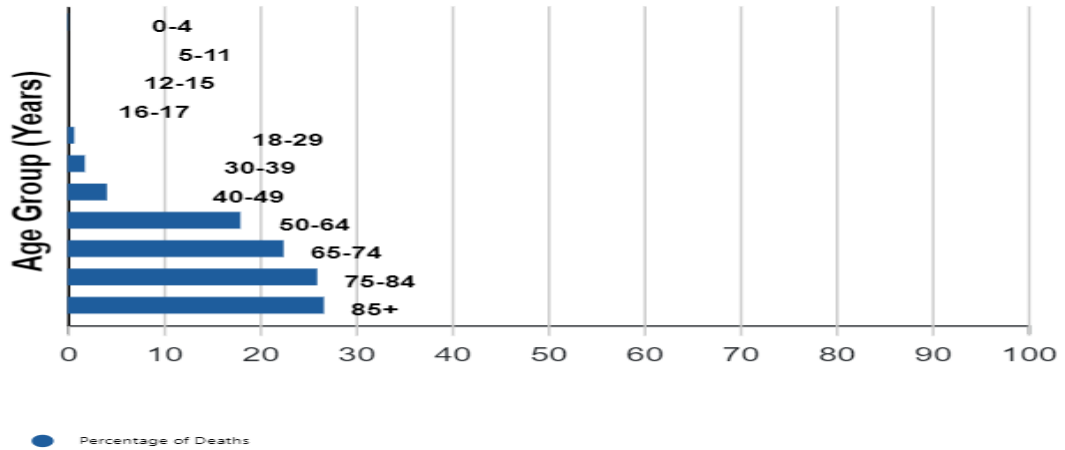
Ülkemizde, tanısı doğrulanmış 1156 pediatrik vakanın dahil edildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; vakaların %50.3'ünü (582) erkekler, %49.7'sini (574) kadınlar oluşturmuş, ortalama yaş 10.7 (4.5 – 14.6) olarak saptanmıştır. Vakaların 90 tanesi 1 yaşından küçük (%7.8), 108 tanesi 1-3 yaşında (%9.3), 148 tanesi 3-6 yaşında (%12.8), 298 tanesi 6-12 yaşında (%25.8), 233 tanesi 12-15 yaşında (%20.2), 268 tanesi 15 yaşından büyük (%23.2) olarak bulunmuştur (21).

COVID-19 hastalığı her yaş grubunda görülebilmekle birlikte ileri yaş ve altta yatan komorbid hastalık durumlarının, COVID-19'un mortal ve şiddetli seyretmesi açısından risk oluşturduğu bilinmektedir (22). Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'nin 09.09.2022 tarihli resmi verilerine göre ABD'deki 87.073.874 adet vakaya ait vaka ve ölüm yüzdelerinin yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 1 ve Grafik 2'te gösterilmiştir (23). 0-17 yaş arasındaki vaka ve ölüm

sayılarının dağılımı incelendiğinde; 0-4 yaş için vaka sayısı 3.014.390 (%3.5) , ölüm sayısı 562 (%0.1). 5-11 yaş için vaka sayısı 5.690.532 (%6.6), ölüm sayısı 437 (%<0.1), 12-15 yaş için vaka sayısı 3.950.407 (%4.6), ölüm sayısı 443 (%<0.1), 16-17 yaş için vaka sayısı 2.309.975 (%2.7), ölüm sayısı 335 (%<0.1). Vakaların geriye kalanını 18 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır (23).



Grafik 1: CDC'nin 09.09.2022 tarihli, ABD'de 87.073.874 adet vakaya ait veriler: vaka sayısı ve yaş grubu arasındaki ilişki yüzde olarak gösterilmiştir (23).



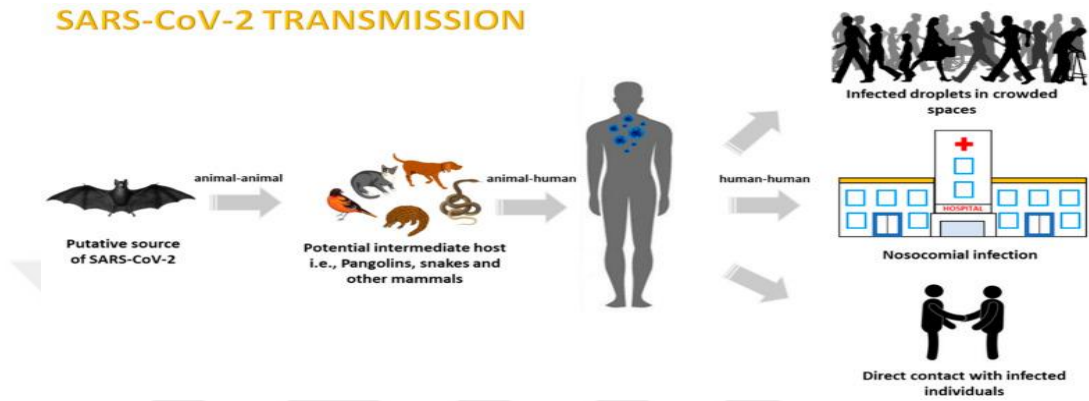
Grafik 2: CDC'nin 09.09.2022 tarihli, ABD'de 87.073.874 adet vakaya ait veriler: ölüm ve yaş grubu arasındaki ilişki yüzde olarak gösterilmiştir (23).

2.1.3.1 SARS-CoV-2 Bulaşma Yolları

İnsanları enfekte edebilen tüm koronavirüslerin zoonotik kaynaklı olabileceği bilinmektedir. Yarasalar bilinen birçok koronavirüs için doğal konakçılardır. SARS-CoV-2 ile enfekte ilk hastaların Wuhan şehrindeki canlı hayvan pazarı ile temas öykülerinin olması, bu yeni virüsün kaynağının zoonotik olabileceğini düşündürmüştür (Şekil 3). Yapılan genomik analizler; SARS-CoV-2 ile yarasalarda tespit edilen bir koronavirüs türü olan BatCov-RaTG13'nin %96 özdeşlik göstermesi, orijinal konağın yarasalar olabileceğini, insanlara bulaşmasını kolaylaştıran bir ara konak olabileceği düşüncesini kuvvetlendirmiştir (24). Akabinde bildirilen vakalar incelendiğinde; Wuhan'ı ziyaret etmiş olan bir grup insanın bahsi geçen hayvan pazarı ile temaslarının olmadığı, enfekte hayvan eti tüketmedikleri, ancak ziyaretleri boyunca aynı otelde kaldıkları tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında; virüsün doğrudan zoonotik bir etki olmadan, insandan insana temas yolu ile yayılabileceği anlaşılmıştır. Bu ilk bulgular, vakaların ÇİN anakarası dışına taşması ile insandan insana sürekli bulaş olduğu gösterilerek doğrulanmıştır (25).

SARS-CoV-2, enfekte kişilerle doğrudan veya dolaylı temas yolu ile bulaşabilmektedir. Esas olarak damlacık yoluyla bulaşmakta, kişilerin öksürmesi, hapşırması yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi ve sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi şeklinde bulaşabilmektedir. Enfekte kişinin yaydığı damlacıklar, iki metreye kadar yayılabilmekte, yaklaşık üç saat kadar havada asılı kalarak bulaştırıcı olabilmektedir. Ek olarak, SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik gibi yüzeylerde stabil kaldığı, bu yüzeylere uygulandıktan sonra virüsün 72 saate kadar canlı kalabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle enfekte kişinin izole edilmesi, bulunduğu odanın havalandırılması, SARS-CoV-2 ile kontamine bir yüzeye dokunulduktan sonra ellerin sabun, su veya dezenfektan ile yeterince yıkanması virüsün yayılmasını önlemek açısından oldukça önem arz etmektedir (24,26). COVID-19 pandemisi ile birlikte, SARS-CoV-2 virüsü dahil olmak üzere solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açan diğer virüslerin aerosol ve damlacık yoluyla ne ölçüde bulaştığı konusunda uzun süredir olan tartışmalar tekrar gündeme gelmiştir. Ancak

SARS-CoV-2 ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen ne oranda bulaştığı ile ilgili veriler henüz netlik kazanmamıştır (27).



Şekil 3: Koronavirüs ana kaynak ve bulaş (28)

SARS-CoV-2 virüsü insanların göz yaşı, kan, balgam, dışkı ve bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi birçok vücut sıvısında PCR yöntemiyle saptanmıştır. Virüsün bu vücut sıvılarında saptanması teorik olarak bulaş olasılığını arttırmaktadır. Ancak virüsün PCR kullanılarak tespiti doğrudan bulaşıcılık anlamına gelmemektedir. Çünkü canlı olmayan virüsler de bu yöntemle tespit edilebilmektedir. Çin’de yapılmış, 205 enfekte hastanın dahil edildiği bir çalışmada; bronkoalveolar lavaj sıvısı %93, balgam %72, nazal sürüntü %63, faringeal sürüntü %32, dışkı %29, kan %1 oranında virüs pozitiflik oranı göstermiştir. Ancak hiçbir hastanın idrarında pozitifliğe rastlanmamıştır (29,30). SARS-CoV-2’nin dışkıda saptanması, bazı pediatrik vakalarda nazal sürüntüler negatif olmasına karşın dışkı örneklerinin pozitif saptanması fekal-oral yolla bulaş ihtimalini de gündeme getirmiştir. Ancak DSÖ ve Çin’in ortak yayınladıkları bir raporda fekal-oral bulaş yolu enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görülmemiştir (26,29).

Hamilelikte geçirilen maternal enfeksiyonların transplasental yolla fetusa ulaştığı, virüsün plasentayı geçerek fetal kan damarları ve hematojen yolla fetusu enfekte edebildiği bilinmektedir. Yapılan analizler; hamilelik sırasında SARS-

CoV-2'nin anneden çocuğa vertikal geçişini destekleyen kanıtlar olduğunu göstermektedir. Plasenta dokusunda ve kord kanında SARS-CoV-2'ye ait RNA örneklerinin saptanması vertikal geçişi doğrular niteliktedir. Ek olarak anneden çocuğa geçen enfeksiyon oranının konjenital enfeksiyonlara neden olan diğer patojenlerle benzer oranda olduğu görülmüştür. Enfekte 936 gebenin dahil edildiği bir çalışmada; doğan bebeklerden nazofaringeal sürüntü örneği alınmış, 27 bebekte PCR testi pozitif saptanmış, %3.2 vertikal geçiş oranına işaret edilmiştir. Aynı çalışmada 82 yenidoğan bebekte SARS-CoV-2 serolojisi çalışılmış ve sadece 3 bebekte (%3.7) IgM pozitif olarak tespit edilmiştir. Ancak neonatal enfeksiyonların büyük kısmının transplasental bulaştan ziyade, bebeğin doğduktan sonra maruz kaldığı çevreden, solunum yolu kaynaklı olduğu düşünülmektedir (26,31).

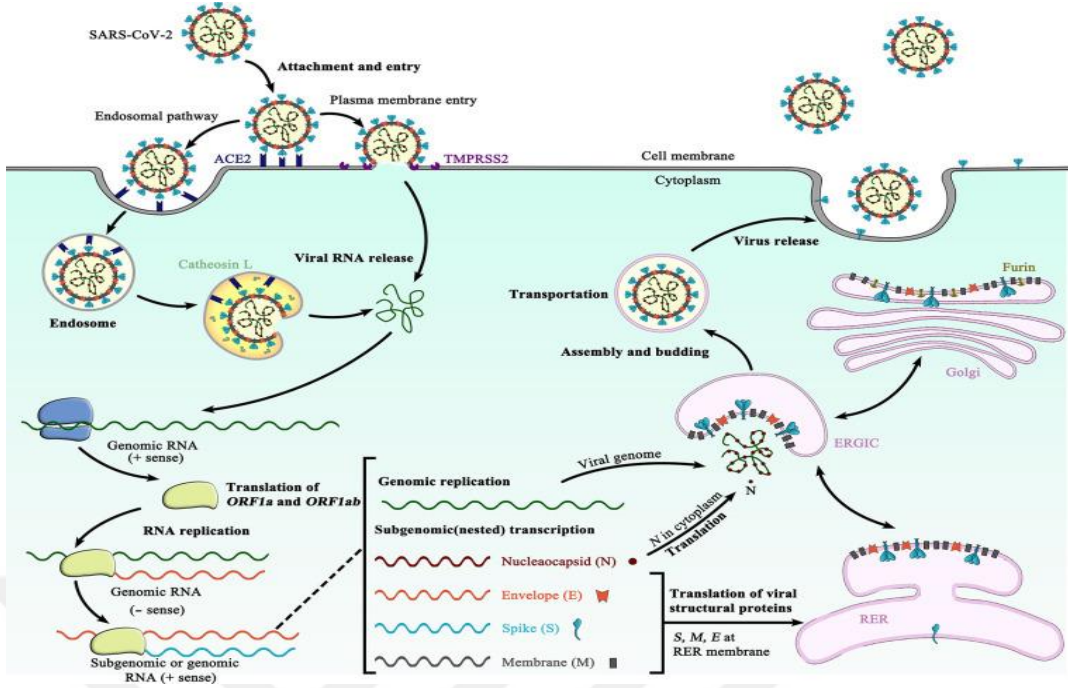
SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaş riski; enfekte kişi ile maruziyet süresi, maruziyet şekli, kişisel koruyucu tedbirlerin uygulanıp uygulanmaması ve kişisel faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Enfekte kişi ile yakın temas, aynı ortamda uzun süreli bulunma ve kapalı ortamlarda bulunma gibi durumlarda bulaş riskinin arttığı bilinmektedir. Sekonder enfeksiyonların önemli bir kısmını, enfekte bireyle aynı evde yaşayan kişiler, hastane ortamında çalışanlar, yaşlı bakım merkezi, cezaevi, yolcu gemisi gibi toplu yaşam yerlerindeki kişiler oluşturmaktadır (32).

SARS-CoV-2'nin bulaştırıcılık süresi net olarak bilinmemekle beraber semptomatik bireyler kadar asemptomatik bireyler de virüsü bulaştırabilmektedir. Yapılan analizler; asemptomatik hastaların solunum yollarında semptomatik hastalar kadar viral yük taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu durum, virüs taşıdığı farkında olmayan asemptomatik hastaların olası enfeksiyon kaynağı olabilecekleri anlamına gelmektedir. Bulaştırıcılığın semptomların ortaya çıkmasından 1 ila 3 gün önce başladığı, hastalık boyunca devam edip semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Tıpkı SARS ve MERS salgınlarında olduğu gibi, COVID-19 salgınının yayılmasında ‘‘süper bulaştırıcı’’ hastaların önemli bir rol oynamış olabileceği muhtemeldir (25,29).

2.1.4 İmmünoloji ve Patogenez

SARS-CoV-2 tıpkı SARS-CoV-1 gibi konak hücre içerisine giriş için fonksiyonel bir reseptör olan anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu reseptör akciğer, kalp, ince bağırsak, arteriyel ve damar endotel hücreleri ve arteriyel düz kas hücreleri gibi birçok dokuda eksprese edilmektedir. SARS-COV-2 virüsü konak hücre ACE 2 reseptörüne bağlanmak için virüs yüzeyinde bulunan S glikoproteini'ni kullanır. Mevcut veriler; SARS-CoV-2'ye ait S glikoproteini'nin ACE 2 reseptörüne bağlanmak için SARS-CoV-1'e göre 10 kat daha yüksek afiniteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu durumun bulaştırıcılığı arttıran bir faktör olabileceği düşünülmektedir (29). S glikoproteini, virüsün konak hücreye bağlanması , membran füzyonu ve konak hücreye girişinde önemli roller oynamaktadır. S glikoproteini'nin konak hücre ACE 2 reseptörüne bağlanmasıyla S glikoproteininde konformasyonel değişiklikler başlar. Virüs membran füzyonu yoluyla veya endositoz yoluyla konak hücre içerisine alınır. Viral girişi takiben SARS-CoV-2 genomik RNA'sını konak hücre sitoplazmasına bırakır ve viral replikasyon süreci başlamış olur (Şekil 4)(33).

Ek olarak, S glikoproteini, virüs yüzeyindeki konumundan dolayı nötralizan antikorlar için ana hedef haline gelmektedir. Aynı zamanda konak hücrenin oluşturduğu humoral ve hücresel immün yanıtta önemli rolleri bulunmaktadır. Gerek viral enfeksiyondaki rolü, gerek konak hücrenin adaptif bağışıklığının oluşmasındaki rolünden dolayı s glikoproteini, virüse karşı geliştirilecek antiviral ilaç tedavilerinin ve aşı stratejilerinin odak noktası haline gelmiştir (33).



Şekil 4: SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsünün şematik gösterimi (33)

Virüs hücre içerisine giriş yaptıktan sonra konak hücrede humoral ve hücrel immün sistem aktive olmaktadır. Virüse karşı verilen yanıt, konağın taşıdığı viral yük, konağın yaşı ve doğal immünesinin durumuna göre değişiklik göstermektedir. Normal şartlarda konak immün sistemi; modüle edilmiş, adaptif bir bağışıklık yanıtı oluşturarak viral enfeksiyonun ortadan kaldırılmasını kolaylaştıracak şekilde programlanmıştır. Hafif hastalığı olanlarda doğal immün sistem ve adaptif bağışıklık yanıtları ile viral replikasyon önlenerek virüs ortadan kaldırılabilmekte, hastalığın şiddetli aşamalara ilerlemesi önlenabilmektedir. Yüksek viral yükle birlikte replikasyonun kontrol altına alınamaması ve ardından konağın verdiği bağışıklık tepkisinin kontrolsüz ve düzensiz olması, etkilenen dokulardaki hasarı arttırmakta, lokal ve sistemik bir inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Özellikle akciğerlerde monosit-makrofajların aracılık ettiği aşırı inflamasyonla birlikte hastalık şiddeti artmaktadır (Şekil 5)(34).

etkilemekte, ancak diğer büyük organ sistemlerini de tutulabilmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ihtiyacı gerektiren şiddetli hastalığı olan ARDS'li hastalarda; plazma interferon gama (IFN- γ), interlökin 1B (IL-1B) interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10), interlökin 18 (IL-18), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve C-C kemokin ligandı 2 (CCL2), C-X-C motif kemokin ligandı 10 (CXCL10) gibi kemokinlerin seviyelerinin arttığı, başta CD8⁺ olmak üzere T hücre oranlarında azalma (lenfopeni) olduğu görülmüş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Sitokin fırtınası, özellikle hastalık seyri uzamış, şiddetli hastalığı olanlarda ARDS ve çoklu organ yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (34).

SARS-CoV-2 virüsü konak immün sistemden kaçmak için çeşitli mekanizmalar geliştirerek konak doğal bağışıklık yanıtlarını modüle edebilmektedir. Virüse karşı verilen yanıtın abartılı olması ve SARS-CoV-2'nin bağışıklık yanıtlarından kaçarak immünmodülatör etkiler geliştirmesi immün etkileşimi daha da karmaşık hale getirmektedir (34).

Süreç içerisinde virüs gelişmiş ve yeni varyantlar ortaya çıkmıştır. Bu varyantların, geçirilen enfeksiyon veya aşılama ile oluşturulan bağışıklıktan kaçması daha ciddi hastalığa sebep olabilecek patogenezi arttırabileceğine dair endişeler de beraberinde gelmiştir (35).

2.1.5 SARS-CoV-2 Genetik ve Moleküler Özellikler

SARS-CoV-2 ve Influenza gibi tek sarmallı RNA virüsleri ekolojik ve evrimsel yapıları gereği sürekli yayılma eğiliminde olduklarından, yeni viral varyantların ortaya çıkması şaşırtıcı olmamıştır. SARS-CoV-2'nin 2019'daki ilk keşfinden sonra virüsün zaman içerisinde mutasyona uğraması ve mutasyon biriktirmesi olası bir durum olarak görülmüştür (15). SARS-CoV-2 diğer RNA virüsleri gibi, süreç içerisinde mutasyonların gelişmesiyle insan konak hücrelerine uyum sağlamış, genetik evrime eğilimli olmuş ve farklı özelliklere sahip çok sayıda varyantın ortaya çıkmasına neden olmuştur (7).

SARS-CoV-2'nin yaras ve pangolin koronavirüsleri arasında türler arası rekombinasyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığı, zaman içerisinde gelişen yeni SARS-CoV-2 varyantlarının da benzer şekilde rekombinasyon sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Rekombinasyon, iki varyantın genetik materyalinin tek bir virion halinde paketlenmesi, birden fazla varyantla enfekte olmuş hücrelerde meydana gelmektedir. Son analizler, iki farklı SARS-CoV-2 varyantının bir kişiyi aynı anda enfekte edebileceğini göstermektedir (36). Shen ve ark. tarafından yapılan çalışmada; enfekte hastalarda SARS-CoV-2' ait medyan varyant sayısının 1 ile 4 arasında olduğu, daha geniş aralıkta ise bu rakamların farklı bireyler arasında 0 ile 51 arasında değişebileceği bulunmuştur. Yao ve ark. tarafından yapılan ayrı çalışma ise, spike proteinini kodlayan gende 46 farklı mutasyon olabileceği, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda bireyler arası rekombinasyonun oldukça sık görülen bir durum olabileceği gösterilmiştir. Laskar ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre; asemptomatik veya hafif semptomu olan hastalara kıyasla, hastalık seyri uzamış, ciddi hastalık formuna sahip hastalarda yeni mutasyonların ve varyantların ortaya çıkması daha olası görünmektedir. Benzer şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde hastalık seyri uzayabileceğinden, bu durumun multimutasyonlu SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması olasılığını arttırdığı düşünülmektedir (15).

Varyantlar, replikasyon sırasında viral genomda doğal olarak ortaya çıkan nükleotid değişiklikleri neticesinde meydana gelmektedir (36). Viral genomda meydana gelen nükleotid değişiklikleri; virüsün virülansını, patojenite potansiyelini değiştirebilmektedir. Tek bir amino asit değişimi bile bir virüsün bağışıklık sisteminden kaçma yeteneğini önemli derecede etkileyebilmekte ve virüse karşı aşı geliştirme sürecini zorlaştırabilmektedir (7). SARS-CoV-2 genomunda mutasyona neden olan nükleotid değişiklikleri ağırlıklı olarak, RBD (%38) kapsayan S glikoproteininin (%57) kodlandığı bölgede olmaktadır. Bu nedenle şimdiye kadarki araştırmaların odak noktası S glikoproteinindeki amino asit değişiklikleri olmuştur (36).

Pandeminin başlarında ortaya çıkan ve küresel olarak baskın hale gelen D614G adlı varyant, yüksek bulaştırıcılık ile ilişkilendirilmiştir. Akabinde, halk

sağlığı üzerindeki etkileri göz önüne alınarak, birkaçı endişe verici varyant (VOC) olmak üzere çok sayıda SARS-CoV-2 varyantı tanımlanmıştır. Yeni varyantların ortaya çıkmasıyla birlikte CDC ve DSÖ, endişe verici varyantlar (VOC) ve ilgi varyantları (VOI) şeklinde bir sınıflandırma yapmıştır. Endişe verici varyantlar (VOC), artmış bulaştırıcılık/virülans, geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama yoluyla oluşan antikordardan kaçma yeteneği, terapötik ilaçların ve aşılamanın etkinliğinde azalmaya neden olma gibi özelliklerle ilişkilendirilmiştir (7,15).

SARS-CoV-2 genetik soylarının adlandırılması ve izlenmesi açısından GISAID, Nextstrain ve Pango ile oluşturulmuş isimlendirme sistemleri kullanılmaktadır.(Tablo 1)(37).

ENDİŞE VERİCİ VARYANTLAR (VOC)					
DSÖ Etiket	Pango Soy	GISAID klan	Nextstrain klan	İlk belirlendiği yer ve tarihi	İsimlendirilme tarihi
Alfa	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Birleşik Krallık - Eylül 2020	18 aralık 2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Güney Afrika - Mayıs 2020	18 Aralık 2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brezilya - Kasım 2020	11 Ocak 2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	Hindistan - Ekim 2020	11 Mayıs 2021
Omicron	B.1.1.529	GR/484A	21K	Çok sayıda ülkede - Kasım 2021	26 Kasım 2021

Tablo 1:SARS-CoV-2 endişe verici varyantlar (37)

GISAID: Global influenza sürveyans ve takip sistemi

Pango: Halk sağlığı kurumlarının ve araştırmacıların SARS-CoV-2 bulaşı ve yayılmasını izlemek, yeni varyantları takip etmek için kullandığı terminoloji sistemi

Nextstrain: Patojenlerin genom verilerini güncelleyerek ve görselleştirerek epidemiyolojik araştırmalara yardımcı olan proje

Alfa (B1.1.7) bu varyant ilk kez Eylül 2020'nin sonlarında birleşik Krallıkta tespit edildi. İngiltere'de baskın varyant olarak ortaya çıktıktan sonra önceden var olan SARS-CoV-2 varyantına göre %43 ila %82 oranında daha bulaştırıcı olduğu bildirilmiştir. Alfa varyantı Aralık 2020'nin sonunda Amerika Birleşik

Devletleri'nde (ABD) rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar diğer SARS-CoV-2 varyantlarına kıyasla alfa varyantının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (7).

Beta (B.1.351) Güney Afrika'daki Nelson Mandela Körfezi'nde ikinci COVID-19 enfeksiyonu dalgasına neden olan bu varyant ilk kez Ekim 2020'de tespit edildi. ACE reseptörlerine bağlanma afinitesini arttıran çoklu spike mutasyonları barındırdığı bildirilmiştir. Ocak 2021'in sonunda ABD'de rapor edilen bu varyant; artmış bulaştırmacılık, monoklonal antikor tedavisi ve aşı ile oluşan antikorların etkisine yanıtızlık ile ilişkilendirilmiştir (7).

Gama (P1) üçüncü endişe verici varyant olarak tanımlanan bu varyant, Aralık 2020'de Brezilya'da tanımlanmış ve ilk olarak Ocak 2021'de ABD'de tespit edilmiştir. DSÖ'nün 30 Mart 2021 tarihli epidemiyolojik güncellemesine göre bu varyant 45 ülkeye yayılmıştır. Gama varyantı; monoklonal antikor tedavileri, aşılama oluşan antikor ve iyileşen hasta plazmalarından alınan antikorların etkinliğinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (7).

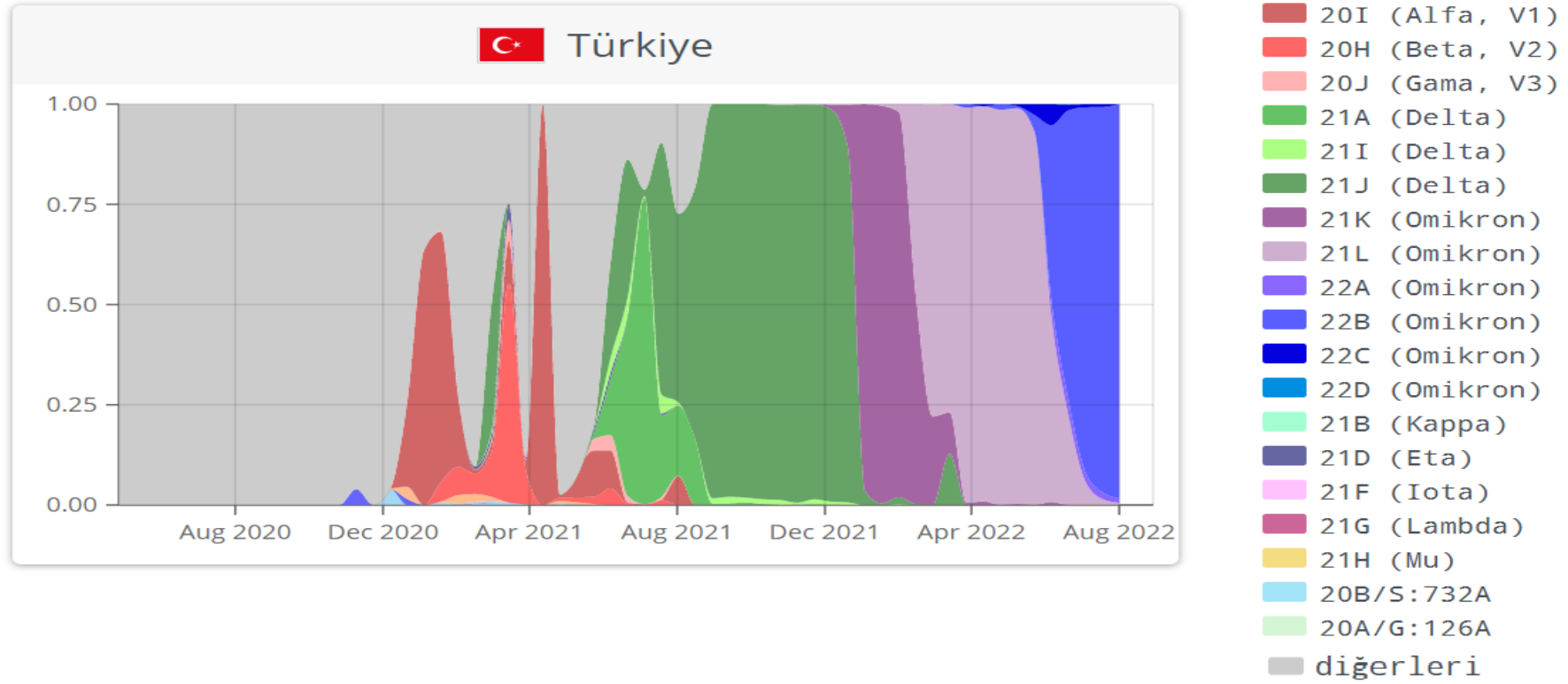
Delta (B.1.617.2) *delta* varyantı olarak adlandırılan bu varyant, ilk olarak Hindistan'da Aralık 2020'de tanımlanmış ve Nisan 2021'de Hindistan'da mortal seyreden ikinci COVID-19 enfeksiyonu dalgasından sorumlu tutulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu varyant ilk olarak Mart 2021'de tespit edilen *delta* varyantı, başlangıçta bir ilgi varyantı (VOI) olarak kabul edildi. Ancak hızla küresel yayılım gösterince Mayıs 2021'de (VOC) olarak sınıflandırıldı (7).

Omicron (B.1.1.529) varyantı, Güney Afrika'da COVID-19 vaka sayısındaki artışın ardından 23 Kasım 2021'de ilk kez tanımlandı. Spike proteininde 30'dan fazla mutasyon barındıran bu varyant, Güney Afrika'da görülen vaka sayısında keskin bir artışa neden olmuş ve hızlıca VOC olarak nitelendirilmiştir. Yapılan analizler; *omicron*'un viral enfeksiyonda 13 kat artışa sebep olduğu, *delta* varyantından 2,8 kat daha bulaşıcı olduğunu göstermektedir. Küresel olarak baskın hale gelen bu varyant ile birlikte; mevcut aşılarla ve monoklonal antikorlara ait etkinliğin azalabileceğine dair endişeler artmıştır (7).

İlgi varyantları (VOI) benzer şekilde; artmış virölans, tespitten kaçma kabiliyeti, doğal enfeksiyon veya aşılama ile oluşan antikorların etkinliğinde azalmaya neden olma gibi özelliklerle ilişkilendirilmişlerdir. Tanımlanan VOI'ler; Epsilon (B.1.427 ve B.1.429), Zeta (P.2), Eta (B.1.525), Theta (P.3), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) ve Mu (B.1.621) (7).

GISAID veritabanına göre Türkiye'de görülen baskın varyantların zamana dağılımı Grafik 3'te gösterilmiştir (38).





Grafik 3: SARS-CoV-2 baskın varyantlarının ülkemizde zaman içerisindeki dağılımı (Grafik, zaman içinde tanımlanmış varyant gruplarına giren toplam sekans sayısının oranını göstermektedir (38))

2.1.6 Klinik Özellikler

2.1.6.1 İnkübasyon Süresi

COVID-19 enfeksiyonunun inkübasyon süresi 1 ila 14 gün arasında değişmekte olup genellikle 3 ila 7 gündür. Medyan inkübasyon süresi yaklaşık 5 gün'dür. Virüs, semptomların başlamasından birkaç gün önce burunda ve boğazda bulunabilmektedir(25). Yapılan çalışmaların çoğu (%97.5) virüs alındıktan sonraki 11.5 gün içerisinde semptomların geliştiğini öne sürmektedir. Bu süre, diğer yeni koronavirüslerin (SAR-CoV ve MERS-CoV) inkübasyon süreleri ile benzerlik göstermektedir (29).

2.1.6.2 Klinik Bulgular

COVID-19 hastalığının klinik spektrumu asemptomatik hastalıktan şiddetli hastalığa, solunum yetmezliği, çoklu organ disfonksiyonu ve ölüme kadar ilerleyebilen klinik çeşitlilik gösterebilmektedir (8). Yenidoğanlar, hamile kadınlar dahil olmak üzere her yaş grubu etkilenebilmektedir (39).

COVID-19 enfeksiyonu genellikle semptomatik ve asemptomatik olarak ayrılır. Semptomatik vakalar hastalığın şiddetine göre hafif hastalık, orta derece hastalık, şiddetli hastalık ve kritik hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2)(40). Semptomatik hastalarda çeşitli bulgu ve semptomlar görülebilmekle beraber sık görülen semptomlar; ateş, kuru öksürük ve yorgunluktur. Daha az görülen semptomlar ise nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, miyalji, tat – koku değişiklikleri, eklem ağrısıdır. Mide bulantısı, kusma , karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da eşlik edebilmektedir (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'e bildirilen doğrulanmış 370.000'den fazla, semptomatik COVID-19 vakasına ait bir raporda; öksürük (%50), ateş (%43), miyalji (%36) ve baş ağrısı (%34) en sık görülen semptomlar olmuştur. Diğer semptomlar dispne (%29), boğaz ağrısı (%20), ishal (%19), bulantı – kusma (%12), tat – koku kaybı (<%10), karın ağrısı (<%10) , burun akıntısı (<%10) şeklinde olmuştur (8).

Tablo 2: COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflaması (39)

Hastalık Şiddeti	Kriterler
Hafif Hastalık	• Minimal semptom var • Akciğer görüntülemesinde herhangi bir tutulum yok
Orta Derece Hastalık	• Ateş ve/veya solunum yolu semptomları var • Akciğer görüntülemesinde multiple yamasal infiltrasyon ve interstisyel değişiklikler var
Şiddetli Hastalık	• Dispne ve takipne (solunum hızının >30 kez /dakika) mevcut • İstirahat halinde oksijen saturasyonunun <%95 olması veya arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncı / oksijen konsantrasyon oranının (PaO₂/FiO₂) ≤300 mmHg olması • Akciğerde multilober tutulum olması veya 48 saat içinde akciğer lezyonlarının %50'den fazla progresyon göstermesi • Organ yetmezliği tespit edilmesi • Pnömotoraks ve/veya hastaneye yatmayı gerektiren diğer klinik durumlar olması
Kritik Hastalık	• Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği var • Septik şok • Ek organ yetmezliği olması

Hastaların %80'i hastalığı hafif ila orta derecede geçirmekte, %15'inde dispne, hipoksi ve akciğer görüntülemelerinde patolojik değişiklikler ile karakterize şiddetli hastalık gelişmektedir. %5'inde ise hastalık, kritik bir seyir göstermektedir. Kritik hastalığı olan, seyri ilerlemiş olgularda akut solunum sıkıntısı sendromu

(ARDS) sık görülmekte, septik şok, miyokardiyal disfonksiyon, abartılı inflamatuvar yanıt, çoklu organ yetmezliği ve tromboembolik komplikasyonlar gibi sistemik tutulumlar izlenebilmektedir (8,25,41). Çin’de 72.314 COVID-19’lu hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalık şiddeti ile ilgili benzer oranlar elde edilmiştir (8). Şiddetli hastalık herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle birlikte, şiddetli hastalık için; ileri yaş, altta yatan komorbid hastalık (kalp hastalığı, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı) gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

Pandeminin başlarında %2.3 ila %5 arasında değişen ölüm oranları, pandeminin ilerlemesi ile birlikte %2’nin altına kadar gerilemiştir (22,40,42). Ancak yaş ile birlikte ölüm oranları artmaktadır. 60 yaş üstü kişilerde bu oran %6.4, 80 yaş üstü kişilerde %13 ve 90 yaş üstü kişilerde ise ölüm oranı %25’in üzerindedir (40).

2.1.6.2.1 Asemptomatik veya Preseptomatik Enfeksiyon

Hiçbir semptom göstermeyen olguların kesin sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan analizler yaygın olduklarını doğrulamaktadır (43). Klinik olarak asemptomatik enfeksiyon oranının %33 civarında olduğu tahmin edilmektedir (40). Pandeminin başlarında Wuhan’da asemptomatik olguları saptamak açısından yapılan bir çalışmada karantinaya alınan bireyler arasında asemptomatik pozitiflik %30.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca japonyada bir yolcu gemisinin yolcuları karantinada izlenmiş, tüm yolculara COVID-19 taraması yapılmış, asemptomatik enfeksiyon insidansı % 51 olarak saptanmıştır (43).

Her ne kadar asemptomatik olgular semptom tarif etmeseler de bu hastalarda patolojik bulgular saptanabilmektedir. Çin’de test sonuçları pozitif gelen, asemptomatik olduğu bilinen 24 olgu akciğer tomografisi çekilerek incelenmiş; hastaların %50’sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya yamasal tutulum, %20’sinde atipik görüntüler izlenmiştir (43).

Asemptomatik vakalara ek olarak, preseptomatik olgular da tanımlanmıştır. Bu hastaların test esnasında herhangi bir semptomlarının olmadığı, ancak hastaların yarısından fazlasının daha sonra semptom geliştirdiği

düşünülmektedir (40). COVID-19 pandemisinin seyrinde asemptomatik olguların bulaştırıcılık bakımından kilit rol oynadıkları bilinmektedir. Bu olguları erken saptamak, izolasyonlarını sağlamak COVID-19'un erken önlenmesi ve kontrolü için önem arz etmektedir (43).

2.1.6.2.2 Hafif Hastalık

Hafif hastalığı olanların öksürük, ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı gibi çeşitli semptomları olabilmektedir. Ancak dispne ve nefes darlığı tarif etmezler, Akciğer görüntülemelerinde patolojik görüntü bulunmaz. Hafif derecede hastalığı olanlar ayaktan tedavi edilebilirler. Rutin veya spesifik bir laboratuvar değerlendirmesi yapılmasına gerek bulunmamaktadır. Ancak altta yatan komorbid hastalığı olanlar daha yakından izlenmelidirler (44).

2.1.6.2.3 Orta Derece Hastalık

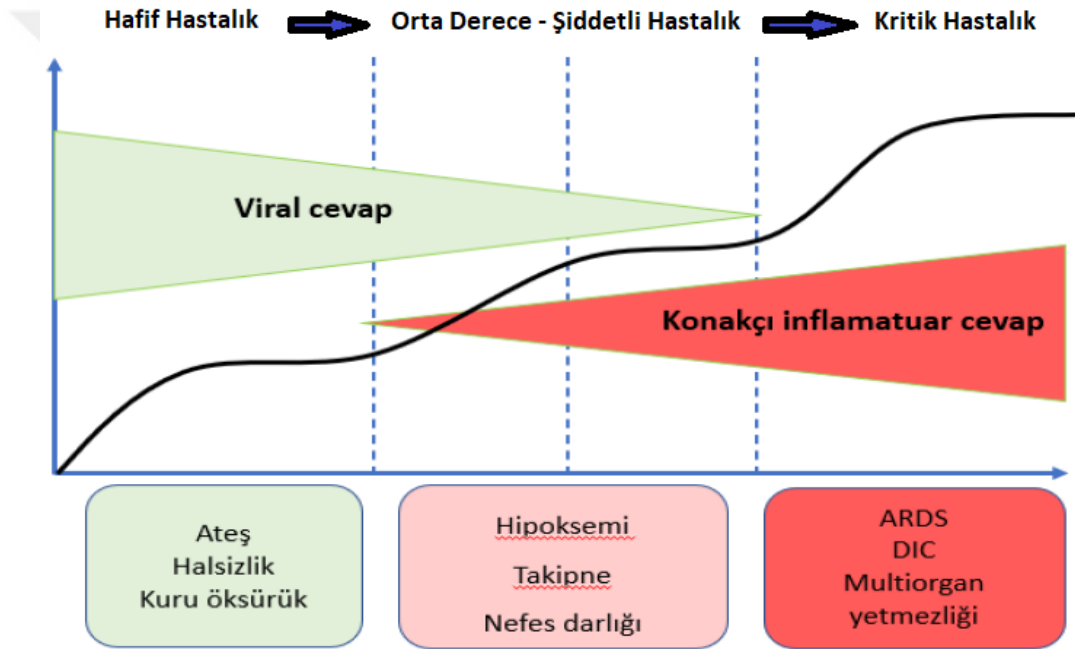
Deniz seviyesinde ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO_2) ≥ 94 olan, klinik değerlendirme veya görüntülemelerde alt solunum yolu enfeksiyonu olduğu kanıtlanan grup olarak tanımlanmaktadır. COVID-19'da akciğer tutulumu hızlı progresyon gösterebileceğinden bu hastalar günlük değerlendirilmeli ve yakından izlenmelidir. Bakteriyel pnömoniden şüphe ediliyorsa ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (44).

2.1.6.2.4 Şiddetli Hastalık

Deniz seviyesinde ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO_2) < 94 , $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmhg, solunum hızı > 30 kez/dakika veya akciğer infiltrasyonu > 50 'in üzerinde tutulumu olanların hastalığı şiddetli olarak kabul edilir. Bu hastaların kliniği hızlı kötüleşebilir. Nazal kanül veya yüksek akışlı oksijen cihazı ile hemen oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Bakteriyel pnömoni veya sepsis şüphesi varsa ampirik antibiyotik uygulanmalı ve hasta günlük değerlendirilip gerekirse ileri testler yapılmalıdır (44).

2.1.6.2.5 Kritik Hastalık

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, bir kısım hastada progresyon göstermektedir. Bu hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), virüsün tetiklediği septik şok, kardiyak şok ve abartılı bir enflamatuvar yanıt, trombotik hastalık ve altta yatan komorbid hastalıkların alevlenmeleri görülebilmektedir (Şekil 6). Kritik hastalığı olan olgular yoğun bakım şartlarında yakından izlenmekte ve olası hastane komplikasyonları açısından tedavi edilmektedirler (44).



Şekil 6: COVID-19 hastalığında kritik hastalığa ilerleyiş (45)

2.1.6.2.6 Ekstrapulmoner Bulgular ve Komplikasyonlar

COVID-19 hastalığı primer olarak akciğerleri etkilese de kardiyak, hematolojik, nörolojik, gastrointestinal, renal ve cilt gibi diğer sistem ve organ tutulumları ile ilgili komplikasyonlar bildirilmiştir (8,40).

- *Kardiyak bulgular:* Aritmiler, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom (AKS), kardiyomiyopati ve miyokarditler hastalığın seyrinde görülebilen

kardiyak tutulum ve komplikasyonlar olarak bildirilmektedir. Miyokardit, önceden kalp hastalığı öyküsü bulunmayanlarda daha sık görülmekte olup hastaların %7'sinde mortalite ile ilişkilendirilmiştir (40).

- *Hematolojik bulgular:* Derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi tromboembolik komplikasyonlar özellikle yoğun bakımdaki hastalarda tespit edilmiştir. tromboembolik komplikasyonlar pandeminin başlangıcında COVID-19 hastalığında sıklıkla görülen komplikasyonlar olarak nitelendirilse de sonraki çalışmalar COVID-19'un tromboemboli gelişmesi açısından bir risk faktörü olmadığını ileri sürmüştür (40).

- *Nörolojik bulgular:* Baş ağrısı, baş dönmesi gibi hafif belirtilerden nörolojik defisitlerin izlendiği inme gibi şiddetli bulgulara kadar değişkenlik gösterir. Tat – koku duyularında değişiklik/kayıp özellikle erişkin hastalarda sıklıkla bildirilmiştir. meningoensefalit, ensefalit, nöbet ve deliryum özellikle kritik hastalığı olan hastalarda izlenebilmektedir (40).

- *Gastrointestinal bulgular:* Bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal semptomlar yaygın olup hastaların bir kısmı bu semptomlarla başvurabilmektedir. Yine karın ağrısı ve ishal hastalığın seyrinde izlenebilir. Kritik hastalarda akut karaciğer hasarı, kolesistit, pankreatit, ileus ve mezenterik iskemi görülebilmektedir (40).

- *Renal bulgular:* Akut böbrek hasarı (AKI) önemli bir komplikasyon olarak tanımlanmıştır. Şiddetli hastalığı olanlarda diyaliz gerektiren ciddi AKI olguları bildirilmiş ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (46).

- *Dermatolojik bulgular:* Ekstremitelerde, gövdede eritem, ürtikere benzeyen non-spesifik cilt lezyonları izlenebilmektedir. Bazı hastalarda livedo retikülaris, veziküler döküntüler, makülopapüler lezyonlar ve pernio benzeri lezyonlar görüldüğü bildirilmiştir (40).

2.1.6.3 Çocuklarda Klinik Spektrum

COVID-19 hastalığının pediatrik yaş grubundaki klinik spektrumu çeşitlilik göstermektedir. Asemptomatik enfeksiyondan COVID-19 ile ilişki olan Çoklu Sistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)'a kadar klinik yelpaze genişleyebilmektedir (47). Yetişkinlere kıyasla çocukların SARS-CoV-2'ye karşı daha az duyarlı oldukları saptanmıştır. Çocuklar çoğunlukla aile içerisinde pozitif bir bireyle temastan sonra enfekte olmaktadır. İkinci sıklıkta ise okul, kreş gibi sosyal ortamlarda bulunarak virüse maruz kalmaktadırlar (48,49). Çocuklar hastalığı genellikle asemptomatik veya hafif hastalık şeklinde geçirmekte ve hastaların sadece küçük bir kısmında hospitalizasyon ve yoğun bakım desteği ihtiyacı gelişmektedir (47).

Pandeminin seyri ile SARS-CoV-2'nin genel insidansındaki artış çocukları da etkilemiş, endişe verici varyantlar (VOC) olan *delta* ve *omicron*'un ortaya çıkmasıyla birlikte çocuklarda hastaneye yatış oranları önemli ölçüde artış göstermiştir (48,50). Hastaneye yatırılan çocuklarda en sık görülen semptomlar ateş, bulantı - kusma, öksürük, nefes darlığı ve diğer üst solunum yolu semptomları şeklindedir (50). Çocuklarda şiddetli hastalık açısından risk faktörleri arasında kardiyak hastalık, nörolojik bozukluk, prematürite, diyabet, obezite, kronik akciğer hastalığı, tüp ile beslenme (nazogastrik veya gastrostomi), immünsüpresyon durumu sayılabilir. Ayrıca yaş (<1 yaş ve 10-14 yaş), siyah ırk - etnik köken gibi demografik faktörler de şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (50).

Pandeminin başlarında yapılan analizlerde; hastalığın çocuk yaş grubunda yetişkinlere göre daha az sıklıkta görüldüğü, daha hafif seyirli olduğu ve çoğu zaman tedavi gerektirmediği bildirilmiştir (8-10). Ancak pandeminin ilerleyen zamanlarında yapılan çalışmalarda; çocuk ve yetişkinlerin SARS-CoV-2 ile enfekte olma sıklıklarının aynı olduğu, yetişkinlere kıyasla asemptomatik enfeksiyon oranının çocuklarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (11). Yakın zamanda yapılmış farklı bir çalışmada ise; çocuklarda pek çok vakanın asemptomatik veya hafif olmasına rağmen, zaman içinde pediatrik COVID-19 vakalarının başlangıçta varsayılandan daha yaygın olduğu görülmüştür (51).

Türkiye’de COVID-19 tanısı doğrulanmış 220 çocuk ile yapılmış olan retrospektif bir kohort çalışmasında; hastaların 106’sı (%48.2) erkek, ortalama yaş 10 (0-17) olarak bulunmuştur. Hastaların %98.6’sının enfekte bir aile üyesi ile temas öyküsünün olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmadaki çocuklar hastalık seyri bakımından incelendiğinde; asemptomatik enfeksiyon oranı %25.5, hafif hastalığı olanların oranı %45, orta derece hastalığı olanların oranı %26.8 ve şiddetli/kritik hastalığı olanların oranı %2.7 olarak bulunmuştur (52).

Genel olarak asemptomatik enfeksiyon oranının %33 civarında olduğu tahmin edilmektedir (40), bu oran çocuklarda %50’e kadar çıkabilmektedir. Hastanede yatan çocuklarda, asemptomatik oldukları halde serokonversiyon geliştiği bildirilmiştir (47). Asemptomatik çocuklar semptom gösteren çocuklara göre daha az test’e tâbi tutulduğundan; bu durumun, asemptomatik enfeksiyonun gerçek prevalansının olduğundan daha az çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (53).

Semptomatik COVID-19 enfeksiyonu olan çocuklar genellikle ateş, öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi diğer mevsimsel solunum yolu viral enfeksiyonlarında da görülen semptomlarla başvurumaktadırlar. Diğer yaygın olan semptom ve bulgular baş ağrısı, kusma, ishal, yorgunluk, miyalji, takipne, taşikardi ve döküntü’dür. Erişkin yaş grubuna kıyasla tat ve koku kaybı, çocukluk yaş grubunda daha az sıklıkta görülmektedir (53,54). Ülkemizde 1156 doğrulanmış pediatrik olgu ile yapılan retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre en sık semptomlar; ateş (%50.4), öksürük (%46.9) olarak bulunmuştur. Diğer yaygın semptomlar boğaz ağrısı (%12.4), miyalji (%12.2), dispne (%10.2), ishal (%9.7), karın ağrısı (% 6.1) burun akıntısı (%5,4) şeklinde tespit edilmiştir (Tablo 3). Aynı çalışmadaki hastaların %22.7’sinin hastalığı asemptomatik, %57.7’sinin hafif, %18.1’inin orta derece, %1.5’inin de şiddetli geçirdiği görülmüştür (21).

Tablo 3: *Pediatric COVID-19’da sık görülen semptomlar (21)*

Semptom	Semptom Sıklığı (%)
Ateş	% 50.4
Öksürük	% 46.9
Boğaz ağrısı	% 12.4
Miyalji	% 12.2
Dispne	% 10.2
İshal	% 9.7
Karın ağrısı	% 6.1
Burun akıntısı	% 5.4

2.1.6.3.1 Çocuklarda Şiddetli Hastalık

COVID-19’lu çocuklarda nadir de olsa akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok ve multiple organ yetmezliği ile seyreden kritik hastalık tablosu görülebilmektedir(50). COVID-19’lu çocuklarda şiddetli ve kritik hastalık oranları yetişkinlere göre daha düşüktür. Dong ve ark.’larının yaptığı bir çalışma neticesinde; <1 yaş, 1-5 yaş, 6-10 yaş, 11-15 yaş ve >15 yaş grupları için şiddetli - kritik vaka oranları sırasıyla; %10.6 , %7.3 , %4.2 , %4.1 , %3 olarak bulunmuştur. Orta – şiddetli derecede astım, obezite, diyabet, orak hücreli anemi, malignite, immünsüpresyon ve kronik solunum yolu hastalığı gibi altta yatan komorbid hastalığı bulunan çocuklarda şiddetli hastalık riski artmaktadır (53).

COVID-19’u şiddetli geçiren çocuklarda nörolojik bulgular (akut dissemine ensefalomyelit, akut transvers miyelit), solunum yetmezliği (ARDS) , miyokardit, sepsis, septik şok, oküler semptomlar, akut böbrek yetmezliği, tromboemboli ve multiple organ yetmezliği gibi sistemik pek çok klinik bulgu ve komplikasyon görülebilmektedir. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 1695 çocuk ve ergen hastadan oluşan geniş bir seride, altta yatan nörolojik bozukluğu olan hastalarda nörolojik tutulum önemli ölçüde artış göstermiştir. Yine bazı COVID-19’lu çocukların hastalık seyrinde invazyon ve diyabetik ketoasidoz gibi ciddi komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir (53).

Texas Üniversitesi San Antonio'daki çocuk hastanesinin 26 ülkeden 7780 COVID-19'lu çocuk ile yaptığı bir meta-analizin sonuçlarına göre; ortalama yaş 8.9 yıl saptanmış, çocukların %75.6'sı pozitif bir yetişkin ile temas etmiş, %3.3 hastada yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş ve hastanede yatış süresi ortalama 11.6 gün olarak bulunmuştur. Hastaların yaklaşık %35'inde altta yatan komorbid bir hastalık eşlik ediyor olup, en sık komorbid durum %30.5 ile immünsüpresyon olarak saptanmıştır (Tablo 4) (48).

Tablo 4: COVID-19'lu çocuklarda altta yatan komorbid durumların sıklığı (48)

Altta yatan hastalık / Durum	Sıklık (%)
İmmünsüpresyon	% 30.5
Respiratuvar	% 21
Kardiyovasküler	% 13.7
Konjenital Malformasyon / Anomali	% 10.7
Bildirilmemiş	% 7.3
Hematolojik	% 3.8
Nörolojik	% 3.4
Obezite	% 3.4
Prematürite	% 3.4
Gastrointestinal	% 3.4
Endokrin / Metabolik	% 2.1
Renal	% 1.7

Çocuklarda COVID-19'a bağlı ölüm nadiren görülmekte olup, ölüm oranlarının %0.005 ila %0.01 arasında olduğu bildirilmiştir. Obezite ve eşlik eden komorbid hastalığı olan çocukların daha yüksek ölüm riski taşıdığı bilinmektedir (54).

2.1.6.3.2 COVID-19 Nedeniyle Hospitalize Edilen Çocukların Özellikleri

COVID-19 nedeni ile hospitalize edilen çocukların çoğunda eşlik eden bir veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır. Obezite, nörogelişimsel retardasyon, genetik sendromlar ve solunum cihazına bağlı olma gibi durumlar hastalığın şiddetli seyretmesi ve hospitalizasyon açısından risk teşkil etmektedir. Astımı olan çocukların hastanede yatan çocuklarda yaygın olduğu bilinmektedir. Hematolojik malignensi, hematopoietik kök hücre transplantasyonu ve solid organ transplantasyonu bulunan immünsüprese çocuklarla ilgili olarak daha düşük morbidite ve mortalite oranları bildirilmiştir. Ancak mevcut komorbidite durumlarının hastalık şiddetini arttırabileceği bilinmektedir (47).

Çocuklarda hastaneye yatış oranları farklı ülkelerde yatış kriterlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (53). Genel olarak çocuklarda hastaneye yatış oranları yetişkinlere oranla daha düşük olup, yaklaşık %2 civarındadır. Ancak hastaneye yatırılan çocuklarda yoğun bakım kabul oranları yetişkinlere benzerdir (47,48). ABD’de 18 yaşından küçük çocukların kümülatif hastaneye yatış oranları yaş grupları bazında incelendiğinde; <2 yaş olanlar için (%32.7), 2-4 yaş için (%8.7), 5-11 yaş için (%16.8), 12-17 yaş için (%41.8) olarak bulunmuştur. Yine İtalya’da 28 merkezde COVID-19 tanısı alan çocukların %57.7’sinin hospitalize edildiği bildirilmiştir (53). Hastaneye yatırılan çocukların %20-26.4’inde yoğun bakım ihtiyacı, %9-12’sinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir. Yine COVID-19 ile ilişkili olan MIS-C nedeniyle hastane ve yoğun bakım ünitesine yatış oranları yüksektir (48).

Delta varyantının baskın olduğu Temmuz-Ağustos 2021 arasında ADB’de hastaneye yatırılan 713 COVID-19’lu çocuk incelenmiş olup; %25’inin 1 yaşından küçük, %17’si 1-4 yaş arasında, %20’si 5-11 yaş aralığında ve %38’inin 12-17 yaş aralığında olduğu saptanmıştır. Dolaşımdaki baskın varyant *omicron* olduğunda hastaneye yatış oranları *delta* varyantının baskın olduğu döneme göre daha yüksek saptanmış, diğer yaş gruplarına oranla özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda hastaneye yatış oranları en yüksek olarak bulunmuştur. Ancak *omicron* baskın

olduğunda, hastanede yatmakta olan çocuklarda yoğun bakım ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür (50).

Yoğun bakım desteği gerektirecek kadar ciddi hastalık gelişen çocuklarda genellikle başvuru anında alt solunum yolu tutulumuna ait semptom ve bulgulara rastlanmaktadır. Çocuklara ait vaka serilerinin az olması nedeni ile ciddi hastalığı olan çocuklarda solunum sıkıntısının zamanlaması ile ilgili veriler net değildir. Ancak mevcut vaka serileri; zamanlamanın erişkin kohortlarındakine benzer olduğunu, ciddi hastalığı olan çocuklarda semptomlar başladıktan yaklaşık 1 hafta sonra hastaneye yatış ihtiyacı geliştiğini, ikinci haftada akut akciğer hasarı geliştiğini öne sürmektedir. Çocuklarda ekstrapulmoner tutulum nadirdir ancak şiddetli olabilmektedir. Nörolojik bulgular, kardiyak disfonksiyon gibi akciğer dışı bulgular hastaneye yatırılan çocukların %5'inden az bir kısmında görülmekte ve sıklıkla akciğer hastalığına eşlik etmektedir (54).

COVID-19 nedeni ile hospitalize edilen çocuklar incelendiğinde; COVID aşılarının eksik olduğu veya yaşlarının küçük olması nedeni aşılarmaya uygun olmadıkları görülmektedir. COVID-19 aşılarının daha küçük yaş gruplarına yaygınlaştırılması ile vaka sayılarının daha da azalması beklenmektedir (50).

2.1.6.3.3 Çocuklarda Çoklu Sistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)

Kawasaki hastalığı, toksik şok sendromuna benzer bulgular ve şiddetli inflamasyonla karakterize bir sendrom olan MIS-C ilk kez Avrupa'da tanımlanmıştır. MIS-C genellikle komorbid hastalığı bulunmayan, daha önceden sağlıklı olan çocuklarda görülmektedir. Halihazırda geçirilmekte olan veya yakın zamanda geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ana bulgular arasında gastrointestinal semptomlar, dermatolojik/mukokutanöz semptomlar, kardiyak disfonksiyon, şok ve belirgin yükselmiş biyobelirteçler (C-reaktif protein, interlökin-6 ve fibrinojen) yer almaktadır. MIS-C'li hastaların çoğunda geçirilmiş enfeksiyona ait serolojik kanıtlar bulunmaktadır. Hastaların az bir kısmında başvuru esnasında SARS-Cov-2 reverse transkriptaz PCR (RT-PCR) testi pozitif sonuçlanmaktadır (50).

MIS-C gelişmesi açısından belirgin bir risk faktörü tanımlanmamıştır. Ancak ABD'deki MIS-C vakaları analiz edildiğinde; küçük çocuklara kıyasla 6-12 yaş arasındaki çocuklarda daha çok yoğun bakım ihtiyacı geliştiği bildirilmektedir. Şiddetli seyreden COVID-19 hastalığından farklı olarak MIS-C kliniği ile başvuran çocuklarda obezite dışında altta yatan komorbid duruma rastlanılmamaktadır. Yeni kanıtlar COVID-19 aşısının çocukları MIS-C gelişmesine karşı koruduğunu göstermektedir. Aşı sonrası MIS-C gelişmesi nadiren bildirilmiştir (50).

MIS-C açısından CDC'nin 21 yaşından küçük bireyler için belirlediği vaka tanımı şu şekildedir;

- Ateş^a, laboratuvarda inflamasyon kanıtı^b ve multisistem (2 veya daha fazla) organ tutulumunun (kardiyak, renal , solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) eşlik ettiği, hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ciddi hastalık belirtileri ile başvuru ve
 - Alternatif başka bir tanının olmaması ve
 - Geçirilmiş veya geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna ait kanıt (RT-PCR pozitifliği ve/veya seroloji pozitifliği ve/veya antijen testi pozitifliği ve/veya Semptomların başlamasından 4 hafta öncesine kadar Olası/kesin COVID-19 hastasıyla temas öyküsü olması)
- a) Ateşin ≥ 24 saat boyunca 38°C olması veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş
- b) İnflamasyona ait laboratuvar bulguları (aşağıdakilerden en az birini içeren ancak bunlarla sınırlı kalmayan) CRP yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksekliği, fibrinojen yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği, d-dimer yüksekliği, ferritin yüksekliği, LDH yüksekliği, veya IL-6 yüksekliği, nötrofil sayısında artış, lenfosit ve albümin düşüklüğü (50)

MIS-C'nin klinik spektrumuna bakıldığında; küçük çocuklarda Kawasaki hastalığını düşündüren mukokutanöz bulgular ön planda iken, daha büyük çocuklarda çoklu organ tutulumu ve şok bulguları ile birlikte COVID-19 hastalığı ile örtüşen solunumsal bulguların ön planda olduğu izlenmektedir(50). 1733 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında hastaların yaklaşık %90'ında en az dört organ sisteminin tutulduğu bildirilmiştir (48). MIS-C kliniği ile başvuran hastalar kritik olup %80 kadarında yoğun bakım ihtiyacı gelişmektedir. Hastaların çoğunda,

kardiyak hasara ve disfonksiyona işaret eden troponin ve brain natriüretik protein (BNP) gibi belirteçler yükselmiştir. Ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonunda bozulma, koroner arterlerde dilatasyon ve nadiren de olsa koroner arterlerde anevrizmalar izlenebilmektedir. ABD’de MIS-C nedeni ile hastanede yatan çocuklarda ölüm oranları %1-%2 civarında bildirilmektedir (50).

2.1.6.3.4 Çocukların hastalığı hafif geçirmesi ile ilgili öne sürülen hipotezler

Çocukların yetişkinlere kıyasla COVID-19 hastalığını neden daha az sıklıkta ve daha hafif klinik bulgularla geçirdiklerine ilişkin birçok hipotez öne sürülmüştür (53). Bu hipotezler şu şekilde sıralanabilir;

1. Şiddetli hastalık ile ilişkilendirilen hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalıkları gibi komorbiditelerin çocuklarda daha az olması
2. Çocukların özellikle kış aylarında mevsimsel koronavirüslere daha sık maruz kalması ve yetişkinlere oranla koronavirüslere karşı daha yüksek antikor seviyelerine sahip olmaları (53)
3. SARS-CoV-2’nin tutunmasını sağlayan ACE-2 reseptörlerinin çocuklarda maturasyonunu henüz tamamlamamış olması, işlevinin düşük kalması gibi nedenlerle çocukların bu virüse daha az duyarlı olduğu tahmin edilmektedir.
4. Bunyavanich ve arkadaşları nazal epitelde ACE-2 ekspresyonunun daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durum, çocukların hastalığa daha az yakalanması ile ilişkili olabilir.
5. Önceki çalışmaların aksine, alt solunum yollarında ACE-2 ekspresyonu ile COVID-19 şiddeti arasında ters bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. ACE-2 yaşla birlikte azalmaktadır. Çocuklarda ACE-2 ekspresyonundaki farklılıklar onları bu enfeksiyona karşı koruyabilir.
6. Çocuklar genellikle diğer aile bireylerinin bulaştırmasıyla enfekte olmaktadır. Bu nedenle çocuklara patojenitesi azalmış ikinci veya üçüncü bir nesil virüsün bulaştığı düşünülmektedir.
7. Çocukların doğal immün sistemleri güçlüdür ve patojenlere karşı yetişkinlerden farklı tepkiler verebilmektedir. Sağlıklı çocuklarda lenfositler ve özellikle doğal öldürücü hücreler (NK) yetişkinlere oranla fazla miktarda bulunmaktadır.

8. Çocuklarda hem viral enfeksiyonların daha sık olması hem de canlı aşılar, doğal bağışıklığın aktive olmasını sağlıyor ve yeni patojenlere karşı koruyucu bir etki oluşturuyor olabilir.
9. Çocukların üst solunum yollarında SARS-CoV-2 ile rekabet edebilecek diğer virüslerin eşzamanlı bulunması (53)

2.1.7 COVID-19 Hastalık Şiddetini Etkileyen Risk Faktörleri

COVID-19 hastalığının herhangi bir yaş grubunda görülebildiği bilinmektedir. Pandeminin seyri boyunca hastalığın kimlerde şiddetli / kritik seyredebileceğini önceden saptamak, varsa risk faktörleri tespit etmek, buna göre gerekli önlemleri almak açısından çok sayıda çalışma yapılmıştır. Literatür çalışmaları neticesinde ileri yaş ve altta yatan komorbid hastalık veya hastalıklar şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (22,42). İleri yaş için; özellikle 65 yaş ve üzeri hastaların ciddi hastalık riski altında oldukları bilinmektedir. Komorbid hastalık veya durum olarak; astım, malignite, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon, diyabet, HIV enfeksiyonu, obezite, hamilelik, sigara içilmesi, immünsüpressif tedavi almak ve organ nakli gibi durumlar hastalığın şiddetli seyretmesi açısından risk teşkil etmektedir (8,40). Yapılan bir çalışma, vücut kitle indeksi (VKİ) $>45 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda mortalitenin 4 kat daha yüksek olabileceğini öne sürmüştür. Kalp yetmezliği, hospitalizasyon süresinin uzamasına neden olmuş, artmış entübasyon ihtiyacı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak *delta* varyantı, hospitalizasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (40).

COVID-19 hastalığının klinik seyrinin yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha hafif olduğu bilinmesine rağmen yeni SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması ve erişkinlerde aşılama oranlarının artması ile birlikte çocuklarda hastaneye yatış oranlarında artış olduğu gözlenmiştir. Yayınlanmış birçok çalışma, ek hastalığı olan çocuklarda hastalık şiddetinin göreceli olarak arttığını bildirmiştir. Çocuklarda şiddetli hastalık açısından risk faktörleri arasında kardiyak hastalık, nörolojik bozukluk, prematürite, diyabet, obezite, kronik akciğer hastalığı, tüp ile beslenme (nazogastrik veya gastrostomi), immünsüpresyon durumu sayılabilir. Ayrıca yaş (<1 yaş ve 10-14 yaş), siyah ırk - etnik köken gibi demografik faktörler de şiddetli

hastalık ile ilişkilendirilmiştir (50). Bireysel hasta verilerinin olduğu bir meta-analize göre; bir yaş altında olanlar ile 10-14 yaş aralığındaki hastalarda yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite risk oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Başka bir meta-analiz, diğer yaş gruplarına kıyasla yenidoğanlarda ciddi hastalık riskinin artmış olduğunu bildirmiştir (50).

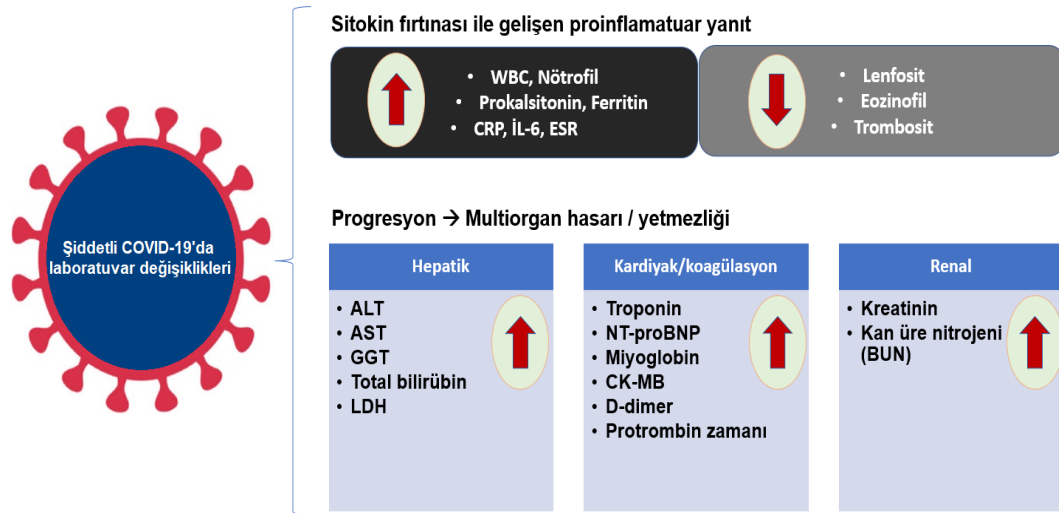
2.1.8 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

COVID-19 hastalığında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri hastalığın tanısında, izleminde, hastalık şiddetini belirlemede, mortaliteyi ön görmede ve komplikasyonların değerlendirilmesinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Esasında vital bulguları normal olan, iyi görünen hastalarda SARS-CoV-2 testi dışında ek laboratuvar testleri yapılması önerilmemektedir (40,55).

Hastaların yarısında ve hastanede yatanların %83'ünde lenfopeni saptanmakta olup, lenfopeni hastalığın şiddetli seyretmesi ve mortalite açısından risk faktörü olarak değerlendirilmekte, hastalık seyri uzamış olgularda kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Lökosit sayıları değişkenlik göstermektedir. Başvuru esnasında lökosit sayıları normal veya azalmış olabilir. Hastalık seyrinin uzaması, hastane yatışı ve bakteriyel koenfeksiyonlarla birlikte lökosit sayılarında artış izlenebilmektedir. Hastaların %12 ila %33'ünde hafif trombositopeni görülmekte, şiddetli olgularda trombositopeni derinleşmektedir (40,55).

Şiddetli olgularda organ hasarı ve diğer komplikasyonların değerlendirilmesi açısından biyokimyasal parametreler sıkça kullanılmaktadır. COVID-19'da hiponatremi ve hipokalemi gibi elektrolit bozukluklarına yaygın olarak rastlanılmakta olup bu iki parametrenin seviyelerinin daha da düşmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Hiperglisemi şiddetli olguların neredeyse yarısında saptanıyor olup, COVID-19'un tetiklediği diyabetik ketoasidoz açısından venöz kan gazı ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. COVID-19 hastalarının %27-%97'sinde laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri yükselmiştir. Ekstrapulmoner sistemik tutulumu ve komplikasyonları olan olgularda alanin aminotransferaz (ALT), asparta aminotransferaz (AST), gama-glutamiltransferaz

(GGT), Troponin I ve kreatinin değerleri yükselmektedir. Benzer şekilde; serum ferritin, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi sistemik inflamasyon belirteçleri, dolaşımdaki yükselmiş pro-inflamatuvar sitokin (IL-6, TNF- α) ve kemokinlerle ilişkili olarak yükselebilmektedir (Şekil 7). Yükselmiş prokalsitonin düzeylerine COVID-19'da da rastlanılmakta olup, durumu kritik hastalarda bakteriyel koenfeksiyonları düşündürmektedir. Miyokardiyal hasara bağlı olarak troponin I ve pro-B tipi beyin natriüretik peptit (pro-BNP) gibi kardiyak biyobelirteçler yükselmektedir. Serum D-dimer, fibrinojen ve diğer koagülasyon parametrelerindeki yükselmeler mikrotrombüs, derin ven trombozu, pulmoner emboli, dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gibi tromboembolik komplikasyonların gelişme riski ve hastalığın kötüleşmesi ile ilişkilendirilmektedir (40,55).



Şekil 7: Şiddetli COVID-19'da biyokimyasal ve hematolojik biyobelirteçler (55)

Solunum bulguları olan COVID-19 hastalarının ilk değerlendirmesinde genellikle göğüs radyografisi kullanılmaktadır. Bilateral akciğer tutulumu sık olup, grafilerde saptanan en yaygın bulgular; periferik konsolidasyonlar, buzlu cam opasiteleri ve atenüasyon artışı ile birlikte izlenen retiküler konsolidasyonlar şeklindedir. Solunum bulguları olan ancak göğüs radyografisi anormallik

izlenmeyen hastalarda daha ileri bir görüntüleme yöntemi olan akciğer tomografisi düşünülmelidir. Bilgisayarlı akciğer tomografisi oldukça hassas ve spesifiktir. COVID-19 hastalarında görüntüleme açısından altın standart olarak kabul edilmektedir. Tomografide hastalığın seyrine göre; erken evrede ‘‘halo’’ işareti olarak tanımlanan, etrafı buzlu cam opasiteleri ile çevrili nodüler veya kitlesel bir görünüm izlenebilmektedir. Progressif evrede yaygın buzlu cam opasiteleri, ileri evrede ise yerleşmiş konsolide alanlara ait opasiteler görülebilmektedir (40,48).

2.1.9 COVID-19 Tanı Yöntemleri

Pandemi süresince enfekte hastaların tespit edilmesi, kalabalık ortamlardan izole edilmeleri, hastalığın toplum içerisinde yayılımını önlemek ve COVID-19 pandemisini kontrol altına almak açısından önemli bir rol oynamıştır. SARS-CoV-2 virüsüne ait nükleik asit, antijen ve antikorlar hastaların kan, idrar, dışkı ve tükürük gibi çeşitli vücut sıvılarında tespit edilmiştir. Klinik araştırmacılar COVID-19 hastalarını teşhis edebilmek için çeşitli örneklemeye yöntemleri geliştirmiş ve salgın sırasında bu yöntemler yaygın olarak kullanılmıştır. Virüsü tespit etmek açısından yaygın olarak kullanılan nazal, nazofaringeal ve boğaz sürüntü testleri pratik, hızlı ve hassas yöntemlerdir (56).

Virüsün hızlı bir şekilde tespitini sağlamak açısından en çok kullanılan test teknikleri temel olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; nükleik asit bazlı tarama testleri ve antijen – antikor bazlı immünolojik testlerdir (56).

2.1.9.1 RNA (Nükleik Asit) Bazlı Yöntemler

SARS-CoV-2’ye ait nükleik asit’i tespit etmek için kullanılan teknolojiler arasında RNA sekanslama (RNA-Seq), gerçek zamanlı kantitatif ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR), damlacık dijital ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (ddRT-PCR), ters transkripsiyon döngülü aracılı izotermal amplifikasyon (RT-LAMP) ve kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrar (CRISPR) yöntemleri bulunmaktadır (56).

RNA sekanslama : Yüksek maliyetli ve ekipman bağımlı bir yöntemdir. İlk kez, COVID-19 hastalarını teşhis edebilmek amacıyla hastaların bronkoalveolar

lavaj sıvılarında kullanılmıştır. Daha sonra, bu yeni virüsün viral genomun 29.903 nükleotid'ten oluştuğunu ve SARS benzeri koronavirüslerle yakın ilişkili bir RNA virüsü olduğunu tanımlamıştır. Ayrıca bu yöntem, pandemi esnasında endişe yaratan yeni SARS-CoV-2 varyantlarını tespit etmek için de kullanışlı bir yöntemdir (56).

qRT-PCR : COVID-19 tanısı için hassas ve spesifik bir yöntem olup, şu anda altın standart olarak kabul edilmektedir. Örnekler çoğunlukla orofaringeal veya nazofaringeal sürüntü yoluyla toplanmaktadır. Bu yöntem, enfeksiyonun erken safhasında yetersiz RNA içeren numunelerde yanlış negatifliklere neden olabilmektedir. Ek olarak, ekipman ihtiyacına ve örneği alan kişiye bağlı bir yöntem olması, geniş çaplı çalışmalarda kullanımını sınırlamaktadır (56).

ddRT-PCR : Teknik sınırlamaları olan ve yanlış negatifliklere sebep olabilen qRT-PCR yöntemine alternatif olarak geliştirilmiştir. Damlacık teknolojisinin kullanıldığı bu yöntemde yanlış negatiflikleri önlemek, duyarlılığı ve özgüllüğü arttırmak amaçlanmıştır. Üçüncü nesil bir RT-PCR yöntemi olan ddRT-PCR teknolojisi özellikle düşük viral yük içeren numunelerde bile tanı doğruluğunu yüksek ölçüde arttırmaktadır (56).

RT-LAMP : SARS-CoV-2 tespit etmek için yeni geliştirilen bir yöntem olan RT-LAMP verimliliği yüksek, yeni bir izotermal nükleik asit amplifikasyon yöntemidir. DNA'ları ve RNA'ları yüksek hassasiyet ve spesifik özellikleri ile amplifiye edebilmektedir. Hızlı, kullanışlı ve düşük maliyetli olmasının yanı sıra zamandan tasarruf sağlamaktadır (56).

CRISPR : Kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlarla dayanan bir yöntem olan CRISPR, yeni bir yöntem olup Cas13a/C2c2 enzimini kullanmaktadır. Hızlı, ucuz ve oldukça hassas bir tanı yöntemidir. Bu yöntemin kullanımı kolaydır ve profesyonel personele ihtiyaç duyulmadan hızlı bir test imkanı sunmaktadır (56).

2.1.9.2 İmmünolojik / Serolojik Yöntemler

COVID-19 hastalarının tanısını koymaya yönelik yapılan immünolojik yöntemler antijenlerin ve antikorların saptanması esasına dayanmaktadır. Spike proteini (S) ve nükleokapsid proteini (N) SARS-CoV-2 antijenlerinin biyobelirteçleridir. SARS-CoV-2 antijenleri hastaların nazofaringeal, orofaringeal sürüntülerinde, balgamda ve dışkıda bulunabilmektedir (56). SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikorlar bağlayıcı veya nötralizan olup, bu antikorların ana antijenik hedefleri (S) ve (N) proteinleridir. Nötralizan antikorlar ağırlıklı olarak S proteinine karşı oluşmaktadır. SARS-CoV-2 antijenlerine kıyasla SARS-CoV-2 antikorlarının tespit edilmesi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (56,57).

COVID-19 hastalığı tanısında hızlı antijen tespiti, antikor tespiti, nanopartikül bazlı lateral flow assay (LFA) ve enzim bağlantılı immünosorbent assay (ELISA) olmak üzere dört farklı immünolojik yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır (56).

Hızlı Antijen Tespiti : Bu yöntemde SARS-CoV-2'ye ait (S) ve (N) proteinlerini tespit etmek amacıyla spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak antijen – antikor etkileşimi uygulanmaktadır. Duyarlılığının düşük olması ve yanlış negatiflik oranının yüksek olması dolayısıyla hızlı antijen tespiti yöntemi COVID-19 tanısında nadiren kullanılmaktadır (56).

Antikor Tespit Yöntemi : COVID-19 hastalarını belirleyebilmek için immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG) antikor düzeyleri tespit edilerek uygulanan yöntemlerdir. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra ilk 7 günde hem IgM hem de IgG'nin arttığı bulunmuştur. IgG düzeyleri uzun bir süre yüksek kalmakta, IgM düzeyleri ise 2 haftadan sonra düşmeye başlamaktadır. Yapılan çalışmalar antikor tespit yönteminin tanı açısından doğru ve hassas yöntem olduğunu doğrulamıştır (56).

Nanopartikül Lateral Flow Assay (LFA) : Bu yöntem COVID-19 hastalığının tanısında yaygın olarak kullanılan, basit, hızlı ve yüksek doğruluk oranı

olan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda bu yöntemin duyarlılığının %100, özgüllüğünün %93.3 olduğu tespit edilmiştir (56).

ELISA : Yaygın olarak kullanılan bu yöntem, antijenlerle kaplanmış bir mikro hücre plakasına antikorların bağlanması esasına dayanmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorları, bir ila beş saat içerisinde kolorimetrik - flöresan yöntemlerle kalitatif veya kantitatif olarak tespit edebilmektedir (56).

Anti-SARS-CoV-2 IgA, anti-SARS-CoV-2 IgM ve anti-SARS-CoV-2 IgG gibi serolojik testler, bireylerin bağışıklık durumlarının değerlendirilmesinde kullanılmakta, asemptomatik ve hastalığı geçirmiş olguları belirleyebilmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmada da kullanılan bu testler ayrıca MIS-C'li çocuk ve ergen olguların belirlenmesinde de önemli bir yer tutmaktadır. Ancak COVID-19 hastalığının başlangıç evresinde negatif olabilmekte ve akut evrede tanı açısından bu testlerin yararlılıkları sınırlı kalabilmektedir (57,58).

SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar IgM, IgA ve IgG ayrı ayrı veya kombine olacak şekilde değerlendirilebilmektedir(57). Serolojik testlerin birçoğu IgM ve IgG kombinasyonuna odaklanmıştır. Ancak mukozal bağışıklıkta rol oynayan önemli bir immünglobulin olan IgA hem solunum sistemi hem de sindirim sistemi mukozal bağışıklığında aktif rol oynamaktadır. Birçok COVID-19 olgusunun herhangi bir solunum yolu semptomu olmadan direkt gastrointestinal semptomlarla başvurduğu bilinmektedir. Bu nedenle IgG ile birlikte IgA'nın belirlenmesi asemptomatik veya atipik semptomları olanların da saptanması açısından önem arz etmektedir. COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte hem anti-SARS-CoV-2 IgA hem de anti-SARS-CoV-2 IgG kısa süre içerisinde tespit edilebilmektedir. Bu antikorlar, RT-PCR sonucu negatif gelen olguların tespitinde de kullanılabilmektedir (58).

2.2 Kronik Böbrek Hastalığı olan Çocuklarda COVID-19

Genel olarak çocuk yaş grubu, bulaşıcı hastalıklarda oldukça savunmasız ve kırılgan grup olarak görülmektedir (59). Kronik böbrek hastalığı olan ve renal replasman tedavisi alan çocuklarda enfeksiyonlar major bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Üremi, bağışıklığı bozulmuş hastalarda enfeksiyona yatkınlık oluşturduğu belirlenmiş bir risk faktörüdür (12). Özellikle diyaliz ünitelerinde çoklu temas öyküleri olan ve sık hastaneye başvurmak durumunda kalan kronik böbrek hastalığı olan çocukların enfeksiyon hastalıkları açısından artmış risk altında oldukları bilinmektedir (13). Böbrek nakli olan çocuklar diyalize giren çocuklarla karşılaştırıldığında; yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi önemli derece artmaktadır. Ancak almakta oldukları immünsüpresif tedaviler bu çocukları enfeksiyonlara eğilimli hale getirmekte ve enfeksiyon seyrinin daha ağır olmasına neden olabilmektedir (13,60). İdiyopatik nefrotik sendrom (INS) çocuklarda en sık görülen glomerüler hastalıktır ve genellikle immünsüpressif tedavi ihtiyacı gerektiren, tekrarlayıcı bir seyir ile karakterizedir. Glomerüler hastalıkları olan çocuklar kullanmakta oldukları immünsüpressifler nedeni ile bulaşıcı hastalıklar açısından risk altındadır ve viral üst solunum yolu enfeksiyonları hastalığının nüksetmesine sebep olan en sık etken olarak bilinmektedir (61).

Erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde COVID-19 insidansının daha yüksek olduğunu, böbrek nakli olmuş hastalarda prognozun kötü seyredebileceğini desteklemektedir(59). COVID-19 ile enfekte erişkin diyaliz hastalarında ölüm oranı %32'lere yükselmektedir. Benzer şekilde böbrek nakli olanlarda ölüm oranının %28 şeklinde yüksek olduğu, mekanik ventilasyon ihtiyacı, komplikasyon ve kritik hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir (12,60).

Literatürde kronik böbrek hastalığı olan, böbrek nakli yapılmış olan çocuklarda COVID-19'un epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile ilgili yapılmış çalışmalar, genel olarak bu popülasyonda hastalığın hafif seyrettiğini göstermektedir(12). Bu hasta popülasyonu ile ilgili pandeminin başında yapılan çalışmalar COVID-19 insidansını düşük ve hastalığın hafif seyrettiğini bildirse de pandeminin ilerleyen döneminde yapılan çalışmalar tam tersine daha yüksek

insidans, morbidite ve mortalite oranları bildirmiştir (59–64). Özellikle *omicron* varyantının yayılmasıyla birlikte genel vaka artışına paralel olarak kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda da vaka sayılarında belirgin artış olduğu bildirilmiştir (61).

Genel olarak ülkeler ve hastalık merkezlerinde kullanılan viral testlerin farklılık göstermesi ve COVID-19’da asemptomatik olguların yaygın olması sebebiyle hastalığın sıklığını belirlemek ve etkin bir karşılaştırma yapmak zordur (12). Pandeminin erken dönemlerinde İspanya Pediatri Derneğinin yaptığı bir çalışmada diyalize giren ve böbrek nakli yapılmış olan çocuklarda COVID-19 insidansı %0.61 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde ABD’de Improving Renal Outcome Collaboratives (IROC) adlı veritabanı bilgileriyle Nisan-Eylül 2020 tarihlerinde yapılan bir çalışmada; pediatrik böbrek nakli hastalarında COVID-19 insidansı %0.6 tespit edilmiş, genel COVID-19 insidansı %4.4 olarak bildirilmiştir (65). Ülkemizde Türk Pediatrik Nefroloji Derneği İstanbul şubesinin Nisan-Aralık 2020 tarihlerinde yapmış olduğu çok merkezli gözlemsel bir çalışmada; pandeminin ilk 9 aylık döneminde diyaliz hastalarında COVID-19 insidansı %9.3, böbrek nakli hastalarında ise %9.2 olarak bulunmuştur (12). Diğer çalışmalar, hafif vakaların ve herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmayan asemptomatik hastaların tespit edilememesi nedeni ile COVID-19 insidansını belirleyemiştir (60). Pandeminin ilerleyen dönemlerinde yapılan çalışmalarda ise daha yüksek insidans verileri bildirilmiştir. Bu popülasyon için COVID-19 insidansı; Weinbrand-Goichberg ve ark.’nın İsrailde yaptığı çalışmada %27.1, Cazzaniga ve ark.’nın İtalya’da yaptığı çalışmada %11.9, Yılmaz ve ark.’nın ülkemizde yaptığı çalışmada %10.7, Morello ve ark.’nın İtalya’da yaptığı çalışmada %34.7 olarak bildirmiştir (60,61,63,64). Bu sonuçlar genel çocuk popülasyonuna göre kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda COVID-19 insidansının daha yüksek olduğunu ve bu hasta grubunda COVID-19 riskinin arttığını göstermektedir (12).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yapılmış olan çalışmalardaki veriler, bu popülasyonda COVID-19’un genel olarak asemptomatik / hafif hastalık şeklinde seyrettiğini ve nadiren komplikasyon geliştiğini göstermektedir (61,63,66,67). Semptom gösteren hastalarda en sık bildirilen semptomlar; genel

çocuk popülasyonunda olduğu gibi ateş ve öksürük'tür (59,60,62,65). Komplikasyonlar nadir olsa da bu popülasyondaki hastaların mevcut komorbid hastalıklarına ek olarak, bulundukları ülkelerdeki gelişmişlik düzeyi, hastaların sağlık hizmetlerine erişim zamanlaması, sağlık sistemindeki eşitsizlikler ve diğer çevresel faktörler bu popülasyonda hastalığın daha ağır seyretmesine ve komplikasyon gelişmesine sebep olabilmektedir (59,62). Hindistan'da yapılan retrospektif bir çalışmada yüksek morbidite ve mortalite bildirilirken, yine Brezilya'da yapılan bir kohort çalışmasında mortalite oranı %20.8 olarak bildirilmiştir (59,62). Bildirilen komplikasyonlar arasında akut böbrek hasarı (AKI), nefrotik sendromu olanlarda nüks, böbrek nakli hastalarında rejeksiyon, ensefalopati, solunum yetmezliği, şok yer almaktadır (12,61–63,65,68).

Pandeminin başlarında Kanada transplantasyon pediatrik grubu derneğinin bazı kılavuzları, bu popülasyon için risk teşkil ettiği gerekçesiyle COVID-19 enfeksiyonu esnasında immünsupressiflerin azaltılması veya tamamen kesilmesini önermiştir (5). Yapılan bazı çalışmalar bu durumu destekler sonuçlar elde etse de (12,63) diğer çalışmalar immünsupressif ilaçların bu popülasyonda şiddetli hastalık açısından ek risk faktörü oluşturmadığını, bu ilaçların faydalı bir etkisinin olabileceğini ve ilaç dozlarının azaltılmasına gerek olmayabileceğini bildirmiştir (5,61,64).

2.2.1 Kronik böbrek Hastalığı olan Çocuklarda COVID-19 ile İlgili Yapılmış Olan Çalışmalar

Mastrangelo ve ark.'larının İtalya'da pandeminin erken dönemlerinde (Şubat–Nisan 2020) İtalyan Pediatrik Nefroloji Derneği ile yapmış oldukları çalışmada; KBH, böbrek nakli ve glomerüler hastalık nedeni ile immünsüpressif tedavi alan 1572 çocukla ilgili veri toplanmış; bu hastaların hiçbirinde şiddetli hastalık gelişmemiş ve COVID-19 insidansı oldukça düşük bulunmuştur. Ancak bu kohort çalışmasında viral test yaygın olarak kullanılmamış ve sadece 3 hastanın PCR testi pozitif sonuçlanmıştır. Bu çalışma, sık hastane başvurusu olan ileri evre KBH veya immünsüpressif tedavi gören çocukların COVID-19 açısından klinik olarak düşük risk altında olduklarını bildirmiştir (13).

Melgosa ve ark.'larının İspanya Pediatrik Nefroloji Derneğine üye pediatriklerle yapmış olduğu bir çalışmada 1 Mart 2020–15 Nisan 2020 tarihlerinde kronik böbrek hastalığı olan 16 hastaya COVID-19 tanısı konulmuş ve hastalık insidansı %0.61 olarak bulunmuştur. Yarısi hospitalize edilerek takip edilen olguların hemen hepsi hafif klinik seyir göstermiş olup, sadece 3 hastada komplikasyon olarak AKI gelişmiştir. Ancak tüm hastalarda bazal GFR değerlerine tekrar ulaşılmış ve hiçbir hastada oksijenizasyon ihtiyacı gelişmemiştir. Bu çalışmada, COVID-19'lu immünsüprese, kronik böbrek hastalığı olan çocukların aynı yaşta sağlıklı çocuklarla benzer şekilde hafif klinik seyir gösterdiği bildirilmiştir (69).

Marlais ve ark.'larının Mart–Nisan 2020'de yapmış olduğu, 11 ülkenin pediatrik nefroloji merkezlerinden bir anket vasıtasıyla kronik böbrek hastalığı olan 16 COVID-19'lu çocuğun incelendiği çalışmada; 11 hasta hospitalize edilerek izlenmiş, hiçbir hastada yoğun bakım ihtiyacı gelişmemiş ve komplikasyon izlenmemiştir. Genel popülasyonda COVID-19 insidansı %0.31 olarak bildirilirken böbrek nakli olan pediatrik hastalarda %0.33 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, böbrek nakli yapılmış çocuklarda COVID-19 insidansının genel çocuk popülasyonuna benzer şekilde düşük olduğunu ancak daha sistematik çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmiştir (70).

Marlais ve ark.'larının Mart–Temmuz 2020 tarihlerini kapsayan dönemde yaptığı başka bir çalışmada 30 farklı ülkeden kronik böbrek hastalığı olan 113 COVID-19'lu vaka bildirilmiştir. Hastalara PCR veya seroloji ile tanı konulmuştur. Hastaların %78'inde herhangi bir solunum desteği ihtiyacı gelişmezken %5 hastada ileri solunum desteği ihtiyacı gelişmiş, 4 çocuk ölmüştür. Ölen hastaların ek komorbid hastalıklarının olduğu ve hepsinin düşük gelirli ülkelere olduğu bildirilmiştir. Bu küresel çalışma neticesinde immünsüpressif ilaç kullanan, kronik böbrek hastalığı olan çocukların hastalığı hafif geçirdiği, COVID-19 sıklığının normal çocuk popülasyonuna benzer olduğu, normal çocuklara göre ek izolasyon önlemlerine gerek olmadığı bildirilmiştir (71).

Schwierzeck ve ark.'larının Nisan 2020'de yaptığı çalışmada; Almanya'da bir pediatrik diyaliz ünitesinde hastane kaynaklı SARS-CoV-2 salgını bildirilmiştir. RT-PCR yöntemiyle vakaların doğrulandığı çalışmada hastane çalışanları dahil toplamda 48 kişi enfekte olmuş, 13 vakayı hemodiyalize giren kronik böbrek hastalığı olan çocuklar oluşturmuştur. Hastaların çoğu asemptomatik veya hafif bir klinik seyir göstermiş ve herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Bu çalışma sonuçları, hastane ortamında COVID-19 salgınlarını önlemek açısından SARS-CoV-2 ile enfekte sağlık çalışanlarının izlenmesi gerektiği ve izolasyon önlemlerinin artırılması gerektiği düşündürmüştür (72).

Mart–Temmuz 2020 tarihlerinde Plumb ve ark.'larının Birleşik Krallıkta 13 pediatrik nefroloji merkezinin verileriyle yaptıkları çalışmada; COVID-19 antijen testi pozitif gelen kronik böbrek hastalığı olan 5 çocuk tespit edilmiştir. Olgular, RRT tedavisi gören ve böbrek nakilli hastalardan oluşuyor olup, hastaların hepsinde hafif klinik seyir olduğu ve komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir. Bu çalışma, böbrek hastalığı olan çocuklar için pandeminin başlarında önerilen sıkı izolasyon önlemlerinin gevşetilebileceğini bildirmiştir (66).

Singer ve ark.'larının Mayıs 2020'de New York'ta bir pediatrik nakil merkezinde takipli 22 böbrek nakilli çocuğu dahil ederek yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında; hastaların klinik seyirleri incelenmiş ve SARS-CoV-2 pozitif (antikor veya PCR) çocuklar SARS-CoV-2 negatif olanlarla karşılaştırılmıştır. Hastaların tamamına antikor testi yapılmış, sadece semptomu olan 8 hastaya (%36)

PCR testi yapılmıştır. 22 hastanın 4'ünde SARS-CoV-2 IgG sonucu pozitif gelirken, 1 hastada RT-PCR sonucu pozitif olarak saptanmış ve COVID-19 enfeksiyon oranı %23 olarak bildirilmiştir. COVID-19 pozitif olan 5 hastanın 3'ü semptom gösterirken diğer ikisi hastalığı asemptomatik geçirmiştir. Hiçbir hastada komplikasyon gelişmemiştir. Bu çalışma, böbrek nakli yapılan çocukların %18'inin SARS-CoV-2'ye karşı antikor yanıtı oluşturduğunu ve hafif klinik seyir gösterdiğini bildirmiştir (67).

Basalelly ve ark.'ları Kasım 2020'de ABD'de kronik böbrek hastalığı olan COVID-19 pozitif 2 pediatrik vaka ile ilgili klinik seyir bildirmiştir. İlk olgu erkek bebektir. Prematüre doğum öyküsü bulunan ve posterior üretral valv'e sekonder gelişen KBH nedeni ile periton diyalizi uygulanan hastada hafif klinik bulgular mevcuttu. Herhangi bir komplikasyon bildirilmedi. İkinci olgu ise steroid duyarlı nefrotik sendrom tanılı erkek bir hastaydı. Orta şiddet hastalık bulguları olan olguda, primer hastalığına ait nüks ile birlikte yoğun bakım ve yüksek akış oksijen ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışma, böbrek hastalığı olan COVID-19'lu çocuklar için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu bildirmiştir (68).

Improving Renal Outcomes Collaborative (IROC)'un Nisan–Eylül 2020'de ABD'de 22 merkezde takip edilen pediatrik böbrek nakli hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında; toplamda 281 hastaya COVID-19 PCR testi uygulanmış, 24 hastanın (%8.5) sonucu pozitif olarak neticelenmiş, böbrek nakilli hastalarda COVID-19 insidansı %0.6 olarak bildirilirken genel insidans ise %4.4 olarak bildirilmiştir. En sık semptom öksürük, ikinci en sık semptom ateş olarak bildirilmiştir. 16 hasta (%66.7) ayaktan izlenirken 6 hasta (%25) yatırılmış ve 2 hastanın (%8.3) yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir. Dört hastada (%16.6) immünsupresif dozları azaltılmış, 2 hastada (%8.3) AKI gelişmiştir. Ancak hiçbir hastada greft kaybı olmadığı ve hiçbir hastanın ölmediği bildirilmiştir. Bu çalışma, bağışıklığı baskılanmış pediatrik hastaların COVID-19'a bağlı ciddi hastalık ve mortalite açısından nispeten düşük risk altında olduklarını ancak enfeksiyona maruz kalma açısından risklerinin azaltılması gerektiğini bildirmiştir (65).

Morello ve ark.'larının İtalya'da Temmuz 2020–Eylül 2020 tarihlerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında; kronik böbrek hastalığı olan 397 çocuk arasında

SARS-CoV-2 IgG antikor prevelansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya iki farklı grup dahil edilmiş olup, ilk grup randomize seçilmiş 200 kişiden, ikinci grup ise semptom tarif eden 197 kişiden oluşturulmuştur. Testler, klinik çalışmadan 3 ay sonra başlatılmış, hastaların kardeşlerine ve evde birlikte yaşadıkları diğer kişilere de uygulanmıştır. Randomize grupta 178 kişiye test uygulanırken semptomu olan gruptan 161 kişiye test uygulanmıştır. Randomize grupta SARS-CoV-2 IgG pozitif olan 3 kişi (%2), diğer grupta ise 6 kişinin (%4) IgG sonucu pozitif olarak saptanmıştır. Hiçbir hastada hospitalizasyon ihtiyacı gelişmemiş, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme izlenmemiştir. Ayrıca kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki SARS-CoV-2 IgG prevelansı (%2), 0-17 yaş grubundaki sağlıklı italyan çocuk popülasyonu prevelansı ile aynı bulunmuştur (%2). Sonuç olarak bu çalışma, serolojik taramanın asemptomatik enfeksiyonları tespit edebileceğini, böbrek hastalığı olan çocuk hastalarda SARS-CoV-2 antikor prevelansının düşük olduğunu ve genel çocuk popülasyonu ile benzer olduğunu bildirmiştir (73).

Suudi Arabistan'da Alshami ve ark.'larının Ağustos 2020-Ekim 2020 tarihleri arasında yaptıkları tek merkezli kohort çalışmasında; böbrek nakilli çocuklarda SARS-CoV-2 seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 44'ü erkek olmak üzere 72 hasta dahil edilmiş ve ortalama yaş 9.8 yıl olarak bildirilmiştir. Hastaların PCR sürüntü test sonuçları ile ilgili veriler daha önceki başvuru bilgilerinden bakılmış ve hastalardan rutin kan alımı sırasında seroloji için fazladan kan alınmıştır. Çalışmada hastalar, SARS-CoV-2 spike proteini S1/S2 IgG ve SARS-CoV-2 nükleokapside karşı IgG olmak üzere 2 farklı serolojik test ile taranmıştır. Tek bir sonucu pozitif olanlara klinik takip sırasında ikinci kez seroloji testi yapılmış ve 2 pozitif sonucu olanlar seropozitif olarak kabul edilmiştir. Serolojik test uygulanan 72 çocuğun 8'inde SARS-CoV-2 IgG iki kez pozitif saptanmış ve seroprevalans %11.1 olarak saptanmıştır. Enfekte çocuklar hastalığı asemptomatik veya hafif enfeksiyon şeklinde geçirmiş, hospitalizasyon ihtiyacı olmamıştır. Sadece bir hastada enfeksiyon esnasında immünsupresif dozu azaltılmış, diğer hastaların ise tedavilerinde değişiklik yapılmamıştır. Sonuç olarak bu çalışma; COVID-19'un böbrek nakilli ve immünsuprese çocuklarda hafif seyrettiğini, bu popülasyonda mortalite riskinin artmadığını ve bu çocukların

koruyucu bağışıklık yanıtı oluşturabildiğini bildirmiştir. Ayrıca, kullanılan immüsupressif ilaçların bu popülasyonda şiddetli hastalık açısından ek risk faktörü oluşturmadığı, aksine bu ilaçların faydalı bir etkisinin olabileceği ve ilaç dozlarının azaltılmasına gerek olmayabileceği bildirilmiştir (5).

Türkiye’de Canpolat ve ark.’larının pandeminin ilk 9 aylık periyodunda (Nisan–Aralık 2020) Türk Pediatrik Nefroloji Derneği İstanbul şubesiyle yaptıkları bir çalışmada; 12 merkezden, 17’si diyaliz hastası, 29’u böbrek nakli yapılmış toplam 46 doğrulanmış pediatrik COVID-19 olgusu bildirilmiştir. Bu çalışmada diyaliz hastalarında COVID-19 insidansı %9.3, böbrek nakli hastalarında ise %9.2 olarak bulunmuştur. Hem diyaliz hem de böbrek nakli hastalarında semptom gösteren hastaların çoğunda hafif üst solunum yolu bulguları olduğu izlenmiştir. Sekiz transplant hastasında evre I AKI gelişmiş, AKI gelişen hastalarda hospitalizasyon oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Transplant hastalarının üçte ikisinde immüsupressif dozları azaltılmış veya kesilmiştir. Biri diyaliz, diğeri transplant hastası olmak üzere toplam 2 hastada kritik hastalık gelişmiştir. Bir hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı geliştiği, hemodiyalize giren ve ek komorbid hastalığı olan bir olgunun ise öldüğü bildirilmiştir. Bu çalışma literatürdeki önemli çalışmalardan farklı olarak, çoğu vaka asemptomatik veya hafif hastalık seyri gösterse bile diyalize giren ve böbrek nakli yapılan çocukların COVID-19 açısından yüksek risk altında olduklarını bildirmiştir (12).

Weinbrand-Goichberg ve ark.’larının Aralık 2020–Şubat 2021 periyodunda yaptıkları çalışmada; İsrail’de 3. basamak bir tıp merkezinin pediatrik nefroloji kliniğinde takipli, kronik böbrek hastalığı olan (Evre 3-5 KBH, glomerüler hastalık nedeni ile immüsupressif tedavi alanlar ve böbrek nakli yapılmış olan) çocuk ve genç yetişkinlerde COVID-19’un insidansı, hastalık şiddeti ve serolojik yanıtları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya, yaşı 20’nin altında olan 197 hasta (%76) ve yaşları 20-35 arasında olan 63 hasta (%24) olmak üzere toplam 260 hasta dahil edilmiştir. Hastalara rutin takipleri sırasında antikor testleri uygulanmış, COVID-19 düşündüren semptomu olanlara ve şüpheli temas öyküsü olanlara nazofaringeal sürüntü testi uygulanmıştır. 54 hastanın (%20.7) sürüntü testi pozitif olarak sonuçlanmış, testi pozitif olan 54 hastanın 28’inde antikor testleri pozitif

saptanmıştır. Çoğu hastada hafif klinik semptomlar gözlenmiştir. Asemptomatik vaka oranı %37 olarak bildirilirken, semptomatik olgularda en sık semptomlar öksürük, ateş ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Hiçbir hastanın immünsupressif rejimi değiştirilmemiş, herhangi bir olgunun böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olmamıştır. Üç hasta hospitalize edilirken hiçbir hastada yoğun bakım ihtiyacı gelişmemiştir. Bu kohortta, hastaların %96'sına serolojik testler uygulanmış, hastaların %61'i SARS-CoV-2'ye karşı antikor geliştirmiştir. PCR sürüntü testine bakılmaksızın SARS-CoV-2 antikorları ile yapılan değerlendirmede COVID-19 insidansı %27.1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma, kronik böbrek hastalığı olan çocuk ve genç erişkinlerde COVID-19 enfeksiyon prevelansının genel popülasyondakine benzer olduğunu, hastalık şiddetinin hafif olduğunu, genel popülasyona göre düşük oranda antikor yanıtı geliştiğini, antikor oranlarının hastalık şiddeti ve immünsupresyonla kolerasyon göstermediğini, erişkin gruba göre bu popülasyondaki bireylerin COVID-19'a daha az duyarlı olduğunu bildirmiştir (60).

Krishnasamy ve ark.'larının Nisan 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada; Yeni Delhi'de 4 pediatrik nefroloji merkezinden, kronik böbrek hastalığı olan COVID-19'lu çocuklar klinik özellikler bakımından retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya ortalama yaşları 10 olan 88 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yarısını, primer tanısı nefrotik sendrom (%50) olan çocuklar, diğer yarısını ise Evre 1-4 KBH (%18.2) tanılı, diyalize giren (%17) ve böbrek nakilli (%14.2) çocuklar oluşturmuyordu. Nefrotik sendrom tanılı 7 hastanın başvuru anında primer hastalığının nüksettiği tespit edilmiştir. 61 hasta (%69.3) semptom gösterirken en sık semptom ateş (%59.1) olarak bildirilmiştir. 17 hastada (%19.3) orta/şiddetli hastalık gelişmiş, 30 hastada (%34.1) sistemik komplikasyonlar gözlenirken 19 hastada (%15.9) Evre 2-3 AKI, ensefalopati, solunum yetmezliği ve şok gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. On iki hastanın (%16.4) 8'inde (%11) diyaliz ihtiyacı gelişmiş, 3 hasta (%3.4) ölmüştür. Bu çalışma, gelişmekte olan bir ülkede COVID-19'un kronik böbrek hastalığı olan çocuklar üzerindeki etkisini araştıran ilk büyük çalışma olup, orta/şiddetli hastalık bulguları ile başvuran KBH'lı çocuklar veya primer hastalığın nüksetmesi ile başvuran nefrotik sendrom tanılı

çocukların COVID-19 açısından ciddi morbidite ve mortalite riski altında olduklarını bildirmiştir (62).

Vasconcelos ve ark.'larının Brezilya'da yaptıkları ülke çaplı bir kohort çalışmasında; Şubat 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle yatırılan edilen 21.591 çocuk arasında kronik böbrek hastalığı olan 290 (%1.3) çocuk tespit edilmiş, klinik seyir ve hastalık şiddeti açısından risk faktörleri analiz edilerek böbrek hastalığı olmayan çocuklarla karşılaştırılmıştır. Glomerüler hastalığı olanlar %8.6, böbrek nakli yapılan %8.6, böbrek ve idrar yolları konjenital anomalileri (CAKUT) %4.1, KBH olan çocuklar %27.9 ve primer böbrek tanısı belli olmayanlar %50.7 şeklinde kategorize edilmiştir. En sık semptomlar ateş ve öksürük olarak bildirilmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan 120 vakada (%45) yoğun bakım ihtiyacı gelişirken, 63 vakada (%23.4) mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmiş ve 59 vakanın öldüğü bildirilmiştir. Aynı dönemde Brezilya'da pediatrik popülasyonda genel mortalite oranı %7.7 olarak bildirilirken bu kohort çalışmasında mortalite oranı %20.8 olarak bildirilmiştir. Yüksek mortalite oranları; hastaların sahip oldukları komorbiditelerin yanı sıra ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, sosyoekonomik faktörler, çevresel faktörler, sağlık hizmetine zamanında ulaşamama ve sağlık sistemindeki eşitsizliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, pandeminin erken döneminde yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin tersine, kronik böbrek hastalığı olan çocukların kronik böbrek hastalığı olmayanlara göre şiddetli hastalık ve mortalite açısından yüksek risk altında oldukları göstermiştir (59).

Cazzaniga ve ark.'larının Mart 2020–Nisan 2021 tarihlerini kapsayan dönemde yaptıkları bir kohort çalışmasında; İtalya'nın kuzeyinde tek merkezde takip edilen böbrek nakilli 57 çocuk hastaya nazofaringeal sürüntü testi ile COVID-19 tanısı konulmuş ve klinik seyir kayıt altına alınmıştır. Elli yedi hastanın 12'sinde (%21.1) test pozitif sonuçlanmış, sadece 8 hasta (%66.7) semptom göstermiştir. En sık semptom ateş olarak bildirilirken tüm hastalar ayaktan tedavi edilmiş ve immünsupressif rejimlerinde değişiklik yapılmamıştır. Bu çalışma, bağışıklığı baskılanmış böbrek nakli olan çocukların COVID-19 açısından düşük risk altında

olduklarını, hastalık seyrinin hafif ve böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilenmediğini bildirmiştir (64).

Ankara’da Mart 2020 ila Ekim 2021 tarihleri arasında Yılmaz ve ark.’larının yaptıkları çalışmada; Başkent Üniversitesi Transplantasyon merkezinde takipli, böbrek nakli tanısı olan COVID-19’lu çocukların klinik özellikleri ve prognozları incelenmiştir. Çalışmaya 215 nakilli hasta içerisinde COVID-19 tanısı alan 23 çocuk dahil edilmiş, ortalama yaş 14.6 ± 4.7 yıl olarak belirlenmiştir. Klinik semptomları olan veya şüpheli temas öyküsü olan hastalara önce nazofaringeal sürüntü testi uygulanmış, sonuç negatif ise antikor testi (COVID-19 IgM ve IgG) bakılarak en az 24 saat sonra sürüntü testi tekrarlanmıştır. Çalışmaya sürüntü testi veya antikor testi pozitif gelen çocuklar dahil edilmiştir. Hastaların çoğu minimal semptom göstermiş olup en sık semptom (%56.5) ateş olarak bildirilmiştir. Dört hasta (%17) hastaneye yatırılarak takip edilmiş, 4 hastada AKI gelişmiş ve 1 hasta (%4.3) çoklu organ yetmezliği nedeni ile ölmüştür. Ölen hastanın, akut antikor aracılı rejeksiyon nedeniyle ritüksimab almakta olduğu, tedavi başlangıcından bir hafta sonra COVID-19 tanısı aldığı bildirilmiştir. COVID-19 tanısı alan tüm hastalarda immünsupresyon rejimi revize edilerek azaltılmıştır. Bu çalışmada böbrek nakli olan çocuklarda COVID-19 sıklığı %10.7, mortalite oranı %4.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışma, COVID-19 tanısı alan böbrek nakilli çocukların çoğunda semptomlar hafif olsa da, yakın zamanda yüksek doz immünsüpresyona maruz kalanlara özellikle dikkat edilmesi gerektiğini bildirmiştir (63).

Morello ve ark.’larının yaptıkları bir çalışmada; İtalya’nın en kalabalık bölgesi olan Lombardiya’daki bir pediatrik nefroloji merkezinde idiyopatik nefrotik sendromu (INS) olan çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun insidansı, hastalık şiddeti ve enfeksiyonla ilişkili nüks riski araştırılmıştır. Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya yaşları 1 ila 20 arasında değişen, en az 6 aydır takipli, INS tanılı 176 hasta dahil edilmiştir. Medyan yaş 10.2 yıl, kız hasta sayısı 73 olarak bildirilmiştir. Toplam 61 hastanın (%34) PCR sürüntü testi ile onaylanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcut olup, pozitif hastaların yarısından fazlasının 2022’nin ilk 5 ayında enfeksiyona maruz kaldığı bildirilmiştir. Asemptomatik hastalık oranı %19.7 olarak bildirilirken geriye kalanlar enfeksiyonu hafif

geçirmiştir. Semptom gösteren hastalarda en sık semptom ateş olarak bildirilmiştir. Enfeksiyon sırasında remisyonunda olan 57 hastadan sadece birinde (%1.7) steroid tedavisi gerektiren klinik olarak anlamlı nüks izlenmiş ve hiçbir hastanın mevcut steroid tedavi rejiminde değişikliğe gidilmemiştir. Bu verilere göre SARS-CoV-2 ile hastalığın nüksetmesi arasında bir ilişki mevcut olup oran oldukça düşük gözükmemektedir. Bu çalışma, genel çocuk popülasyonuna benzer şekilde INS'li çocuklarda da SARS-CoV-2 enfeksiyon oranlarının özellikle *omicron* varyantının ortaya çıkmasıyla birlikte belirgin arttığını, enfeksiyon oranının immünsuprese olmayanlara benzer olduğunu, immünsüpressif tedavi gören hastalarda bile enfeksiyonun hafif bir klinik seyir gösterdiğini bildirmiştir (61).

Tablo 5: Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda COVID-19 ile ilgili Yapılan Çalışmalar

Çalışma	Populasyon (hasta detayı)	COVID- 19'lu hasta sayısı	İnsidans (%)	Tanı Yöntemi (klinik, PCR, Antijen testi, Seroloji)	Klinik Seyir	Mortalite	Komplikasyon	İmmüsupressif tedavi değişikliği
Mastrangelo ve ark, Şubat-Nisan 2020 (İtalya)(13)	N:1572 İmmüsupressif:%71 Renal Tx: %18 KBH: %29	3	%0.19	PCR	Hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon gelişmedi	Tedavi değişikliği yapılmadı
Melgosa ve ark, Mart-Nisan 2020 (İspanya)(69)	N:16 İmmüsupressif:%56 Renal Tx:%19 KBH: %38	16	%0.61	PCR	Hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	3 olguda AKI gelişti, Tüm hastalarda bazal GFR'e tekrar ulaşıldı	2 olguda ilaçlar kesildi, 2 olguda doz azaltıldı, diğerlerinde değişiklik yapılmadı
Marlais ve ark, Mart-Nisan 2020 (11 ülke)(70)	N:18 İmmüsupressif:%100 Renal Tx:%61 KBH:%40	18	%0.33	-	Hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon gelişmedi	-
Marlais ve ark, Mart-Temmuz 2020 (30 ülke)(71)	N:113 İmmüsupressif:%55 Renal Tx: %47 KBH: %63	113	-	PCR, Seroloji, Klinik	Genel olarak hafif hastalık, 6 çocukta hastalık şiddetli seyretti	4 ölüm vakası bildirildi (%3.5)	-	-
Schwierzeck ve ark, Nisan 2020 (Almanya)(72)	N:13 Hemodiyalize giren, aynı diyaliz merkezinde takip edilen 13 hasta	13	-	PCR	Asemptomatik hastalık ve hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon gelişmedi	-
Plumb ve ark, Mart-Temmuz 2020 (İngiltere)(66)	N:5 Kronik böbrek hasta lığı olan 5 hasta (detay belirtilmemiş)	5	-	Antijen testi	Genel olarak hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	-	-
Singer ve ark. Mayıs 2020 (ABD)(67)	N:22 İmmüsupressif:%100 Renal Tx: %100	22	%18	PCR, Seroloji	Asemptomatik, hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon gelişmedi	Semptomatik hastalarda doz azaltıldı

Basalelly ve ark, Kasım 2020 (ABD)(68)	N:2 İmmüsupressif: %50 KBH: %50	2	-	PCR	Hafif / orta şiddette hastalık	Ölüm bildirilmedi	1 hastada primer hastalık nüksetti	İmmüsupressif hastanın steroid dozu azaltıldı
IROC Nisan-Eylül 2020 (ABD)(65)	N:281 İmmüsupressif: %100 Renal Tx: %100	24	%0.6	PCR	Genel olarak hafif – orta klinik seyir, 8 hasta hastaneye yatırılarak izlendi, 2 hastanın yoğun bakım ihtiyacı gelişti.	Ölüm bildirilmedi	2 hastada AKI gelişti, 1 hastada rejeksiyon gelişti ancak greft kaybı bildirilmedi	4 hastanın (%16.6) immüsupressif dozları azaltıldı
Morello ve ark. Temmuz–Eylül 2020 (İtalya)(73)	N:1572 Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar (detay belirtilmemiştir)	178	%2	Seroloji	Hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon gelişmedi	Tedavi değişikliği yapılmadı
Alshami ve ark. Ağustos–Ekim 2020 (Suudi Arabistan)(71)	N:72 Renal Tx: %100 İmmüsupressif:%100	72	%11.1	Seroloji	Asemptomatik/hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon gelişmedi	Sadece 1 hastada doz azaltıldı
Canpolat ve ark, Nisan–Aralık 2020 (Türkiye)(12)	N:46 İmmüsupressif:%63 Renal Tx: %63 Diyaliz: %36.9	46	%9.2- %9.3	PCR, Seroloji	Genel olarak Asemptomatik veya hafif hastalık ancak 2 hastada kritik hastalık gelişti	1 ölüm vakası bildirildi	8 hastada AKI gelişti	Hastaların 2/3’ünün immüsupressif tedavileri azaltıldı veya kesildi.
Weinbrand- Goichberg ve ark, Aralık 2020–Şubat 2021 (İsrail)(60)	N:260 İmmüsupressif:%71 Renal Tx:%42 Diğer KBH: %58	71	%27.1	PCR, Seroloji	Hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon gelişmedi	Tedavi değişikliği yapılmadı
Krishnasamy ve ark, Nisan 2020-Haziran 2021 (Hindistan)(62)	N:88 İmmüsupressif:%56. 8 Renal Tx: yok RRT alan: %68.2 RRT almayan: %31.8	88	-	PCR, antijen testi	Asemptomatik hasta sayısı 27, semptomatik hasta sayısı 61, 41 (%46.6) hasta hastaneye yatırıldı, 18 (%20.4) hastanın yoğun bakım ihtiyacı gelişti	3 ölüm vakası bildirildi	19 hastada (%15.9) Evre 2-3 AKI, ensefalopati, solunum yetmezliği ve şok gelişti. 30 hastada (%34.1) sistemik komplikasyon gelişti 7 nefrotik sendrom tanılı hastada nüks gelişti.	MMF dozu %25-33 azaltıldı Steroid dozları 0.5mg/kg olacak şekilde azaltıldı Siklofosamid kesildi Kalsinörin inhibitörlerinde doz değişikliği yapılmadı

Vasconcelos ve ark, Şubat 2020–Mayıs 2021 (Brezilya)(59)	N:21.591 Renal Tx:%8.6 Glomerülonefrit: %8.6 CAKUT: %4.1 KBH: %27.9 Belirsiz: %50.7	290	%1.3	PCR	Orta/şiddetli hastalık, 120 hastanın (%45) yoğun bakım ihtiyacı gelişti, 63 hastada (%23.4) mekanik ventilatör ihtiyacı gelişt	59 ölüm vakası bildirildi (%20.8)	-	-
Cazzaniga ve ark. Mart 2020–Nisan 2021 (İtalya)(64)	N:57 Renal Tx: %100 İmmüsupressif:%100	12	%11.9	PCR	Hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Komplikasyon bildirilmedi	Tedavi değişikliği yapılmadı
Yılmaz ve ark. Mart 2020–Ekim 2021 (Türkiye)(63)	N:215 Renal Tx: %100 İmmüsupressif:%100	23	%10.7	PCR, Seroloji	Hafif hastalık	1 ölüm vakası bildirildi (%4.3)	4 hastada AKI gelişt (%17)	Tüm hastalarda immüsupressifler azaltıldı
Morello ve ark, Aralık 2020–Mayıs 2022 (İtalya)(61)	N:176 İmmüsupressif: % 61 KBH: %100	61	%34.7	PCR	Hafif hastalık	Ölüm bildirilmedi	Remisyonunda olan 57 hastanın sadece 1’inde nüks gelişt (%1.7)	Tedavi değişikliği yapılmadı

(Tablodaki bazı kısaltmalar **RRT**: Renal replasman tedavisi, **Renal Tx**: Böbrek nakli, **MMF**: Mikofenolat mofetil)

2.3 SARS-CoV-2 Seroepidemiyolojisi (Seroprevalans)

Serolojik testler, aşı olmamış kişilerde geçirilmiş enfeksiyonu, aşı olan kişilerde aşı yanıtını gösteren SARS-CoV-2 antikorlarını tanımlamaktadır. Popülasyona dayalı serolojik testler, akut enfeksiyonun tanısal testlerini tamamlamakta, kümülatif enfeksiyon sıklığı ile ilgili daha sağlıklı tahminler sağlayarak COVID-19'a karşı oluşan toplumsal bağışıklık yanıtının belirlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır (74,75). Serolojik çalışmalar daha önce enfekte olmuş popülasyonun oranını belirlemek, patojenlerin bulaşma boyutunu ölçmek, enfeksiyon ölüm oranını tahmin etmek, müdahalelerin etkisini değerlendirmek ve popülasyon bağışıklığını değerlendirmek açısından yararlı bir araçtır (76). Dünya aşı ve varyant döneminden geçerken, seroepidemiyolojik bulguların irdelenmesi; enfeksiyonun popülasyonlar arasındaki dağılımını belirlemek, daha çok etkilenme potansiyeli olan riskli grupları saptamak ve toplum bağışıklığının oluşması ile ilgili ilerleyişi görmek açısından önem arz etmektedir (74). Seroprevalans çalışmaları ayrıca, gelecekteki muhtemel salgın dalgalarını önlemek ve aşılanmanın etkilerini görerek çeşitli stratejiler geliştirmeye olanak sağlamaktadır.

Bugüne kadar farklı ülkeden birçok epidemiyolog, farklı popülasyonlar üzerinde COVID-19 ile ilgili seroprevalans çalışmaları yürütmüştür. Sonuçlar, çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermekte olup çalışmalarda tespit edilen gerçek hasta sayısı, bildirilmiş olan hasta sayısından daha fazla olmaktadır (75). COVID-19'da asemptomatik/oligosemptomatik enfeksiyon oranının fazla olması, özellikle düşük gelirli ülkelerde sağlık hizmetlerine erişim ve tanısal testlerin sınırlı olması gibi nedenlerle gerçek COVID-19 vaka sayılarının bildirilen vaka sayılarına göre daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu gerçek prevelansının ülkeler tarafından bildirilen resmi doğrulanmış vaka sayısından 6 ila 11 kat daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (77).

Genel olarak, yüksek gelirli ülkelere oranla orta ve düşük gelirli ülkelerde seroprevalans oranları daha yüksek olarak bulunmuştur (78). Aşırı kalabalık ortamlarda yaşamak, ek komorbid hastalığa sahip olmak, tıbbi bakıma ulaşımında yetersizlik, yoksulluk, hastalığı önleyici tedbirlere uyulmaması, karantina ve

izolasyon koşullarının yetersiz olması gibi durumlar, orta ve düşük gelirli ülkelerdeki insanları SARS-CoV-2'ye karşı savunmasız kılmaktadır (77).

Mevcut COVID-19 pandemisi ve yeni varyantlarla gelen salgın dalgaları sebebiyle bu hastalığın insidansı dünya çapında artış göstermiştir. Genel seroprevalans oranları; bazı bölgelerde enfeksiyon nedeniyle diğer bölgelerde ise aşılama sayesinde, özellikle 2021'in sonlarından itibaren zaman içerisinde önemli ölçüde artış göstermiştir. 2020 yılında çoğu bölge ilk ve ikinci COVID-19 dalgalarının etkisi altında kalırken, 2021 yılı boyunca birçok bölge üçüncü ve dördüncü COVID-19 dalgasından etkilenmiştir. 2021 yılının başında eş zamanlı olarak, bazı ülkeler vatandaşlarının çoğunu aşılarken diğer ülkeler aşı tedariğinde ve temininde yaşanan zorluklar nedeni ile yüksek aşılama oranlarına ulaşamamıştır. 2021 yılının sonlarından itibaren, endişe verici varyant olan *omicron*'un küresel olarak baskın hale gelmesiyle birlikte yeni salgın dalgaları gözlenmiştir. Küresel vaka sayılarında oluşan ciddi artışlar genel seroprevalans oranlarına da yansımıştır (78).

Genel seroprevalans ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda çıkan sonuçlar ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye ve çalışmanın yapıldığı zamana göre farklılık göstermektedir (74,77,78). Bildirilen seroprevalans oranlarındaki farklılıklar; ülkelerdeki halk sağlığı tepkileriyle, yerel kaynaklarla, çevre koşullarıyla, yeni viral varyantların bulaşmasındaki farklılıklar ve aşılama oranlarındaki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir (74). Sonuçlar bölgeden bölgeye farklılık gösterse de Nisan 2022 itibariyle bu virüse karşı küresel nüfusun üçte birinden fazlasının halen seronegatif olduğu bildirilmektedir (78). Küresel bir tehdit haline gelen COVID-19 hastalığının yayılması; sosyal etkileşimlere, nüfus yoğunluğuna, eğitim düzeyine, sağlık hizmetlerine erişime ve aşı ile bağışık olma durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. COVID-19 pandemisini kontrol altına almak, salgını yönetmek ve riskleri değerlendirmek açısından enfeksiyon prevalansı ve SARS-CoV-2'ye karşı toplum bağışıklığının sağlanması oldukça önem arz etmiştir (75).

2.3.1 Yetişkinlerde ve Çocuklarda SARS-CoV-2 Seroprevalansı

Genel popülasyonda SARS-CoV-2 antikorlarının seroprevalansını belirlemek için farklı zaman dilimlerinde ülke çapında ve bölgesel birçok çalışma yapılmıştır. Aşı öncesi, pandeminin ilk yılında yapılan seroprevalans çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilse de seroprevalans oranları genel olarak düşük bulunmuş ve insanların çoğunluğunun henüz SARS-CoV-2'ye karşı bağışık olmadığı saptanmıştır (75). 2021 yılının sonlarından itibaren aşılama ve yeni varyantların etkisi ile birlikte seroprevalans oranlarında belirgin artış izlenmiştir (78).

Pandeminin ilk yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında genel popülasyonda SARS-CoV-2 seroprevalansı %0.37 ila %22.1 arasında saptanmış, birleştirilmiş oran %3.38 olarak bulunmuştur. 50 ülkeden 2.3 milyon kişiyi kapsayan 338 çalışmanın bir başka meta analizi, genel popülasyonda SARS-CoV-2 antikor seroprevalansını %3.2 şeklinde bildirmiştir (79). Chen ve ark.'larının Aralık 2019–Aralık 2020 tarihlerinde yaptıkları sistematik meta analizde genel popülasyonun SARS-CoV-2 seroprevalansı %8 olarak bildirilmiştir (76). Bobrovitz ve ark.'larının Ocak-Aralık 2020 tarihlerini içeren meta analiz çalışmasında genel seroprevalans %4.5 şeklinde bildirilmiştir (74). Rostami ve ark.'larının Ocak 2020 –Mart 2021 tarihlerini kapsayan dönemde yapmış olduğu sistematik bir meta analiz sonucunda; global seroprevalans %9.47 olarak bulunmuş, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki hassas insanlara aşı uygulanmasına duyulan ihtiyaca ve SARS-CoV-2'ye karşı toplumsal bağışıklık oluşana kadar hastalığı önleyici tedbirlere devam edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (77). Azami ve ark.'larının Aralık 2019-Aralık 2021 tarihleri arasındaki çalışmaları dahil ettiği bir başka meta analiz çalışmasında COVID-19 seroprevalansı dünya genelinde %3-%15 arasında bildirilmiştir (75). Bergeri ve ark.'larının Ocak 2020-Nisan 2022 tarihleri arasında yapılmış olan 800'den fazla çalışmayı dahil ederek yaptıkları sistematik meta analizde; Eylül 2021 itibariyle genel seroprevalans %59.2 olarak bulunmuş, aşılama hariç tutulduğunda bu oran %35.9 olarak belirlenmiştir. Bölgesel ve zamansal farklılıklar olsa da 2021'in

sonlarında Asya ve Afrika ülkelerinde %80'in üzerinde, ABD ve Avrupa'daki yüksek gelirli ülkelerde %90'ın üzerinde seroprevalans oranları bildirilmiştir (78).

Uluslararası alanda yetişkinlere kıyasla çocuklarla ilgili yapılmış seroepidemiolojik çalışma sayısı azdır. Pandeminin ilk dalgası sırasında İspanya'da yapılmış popülasyon bazlı ilk büyük ulusal çalışmalardan biri olan ENE-COVID çalışmasında genel seroprevalans %5 civarında bildirilirken 1-9 yaş arasındaki çocuklarda %3'ten az bir seroprevalans bildirilmiştir. Hollanda'da ilk dalga esnasında yapılmış bir çalışmada 2-17 yaş arası çocuklarda seroprevalans %1.7 olarak saptanmıştır. Fransa'da 2020'nin Mart ila Mayıs aylarında yapılan nüfus bazlı bir çalışmada, 10 yaşından küçük çocuklarda seroprevalans %3 olarak belirlenmiştir. 2020 yaz aylarında Danimarka'da yapılan bir çalışmada 0-17 yaş çocuk ve ergenlerde %1.6'lık bir seropozitivite oranı bulunmuştur. İsviçre'nin Cenevre şehrinde 2020'nin bahar aylarında yapılan popülasyon bazlı SEROCov-POP çalışmasında 5-9 yaş grubu için seroprevalans %0.8 olarak bildirilmiştir. Mayıs–Temmuz 2020 tarihlerinde Avusturya'nın Viyana şehrinde yapılan başka bir çalışmada 5-21 yaş grubunda genel seroprevalans %1.3 olarak tespit edilmiştir (80).

Pandeminin ikinci dalgasında ilk dalgaya kıyasla seroprevalans oranlarında artış saptanmıştır. ABD'nin Mississippi eyaletinde 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmada; seroprevalans Mayıs 2020'de %2.5 iken Eylül 2020'de %16.3'e yükselmiştir. 2020 sonbaharında Belçika'da yapılan çalışmada, 6-15 yaş arasındaki çocuklarda bulaşın düşük olduğu bölgede seroprevalans %4 iken bulaşın yüksek olduğu bölgede seroprevalans %14 olarak tespit edilmiştir. Cenevre'de yapılan SEROCov-POP çalışmasının 2. dalgasında (Kasım-Aralık 2020) 0-5 yaş arası çocuklarda seroprevalans %15 olarak belirlenmiştir (80).

Pandeminin ilk yılında yapılan çalışmalarda yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha düşük seroprevalans oranları saptanmıştır. Çocuklarda enfeksiyonun daha hafif seyirli olması, daha düşük antikor titrelerine sahip olmaları, pandeminin ilk yılında sıkı karantina önlemleri, okulların kapalı olması ve aşılama açısından yaşlarının uygun olmaması, çocuklardaki düşük seroprevalans oranları ile ilişkilendirilmiştir (78). Her ne kadar bu çalışmalarda çocukların SARS-CoV-2'ye

daha az duyarlı olduklarına dair bulgular mevcut olsa da bazı seroprevalans çalışmaları en az yetişkinler kadar duyarlı olduklarını bildirmiştir (81). ABD'nin St. Louis şehrinde Nisan–Mayıs 2020 tarihlerinde yapılmış olan, 503 erişkin ve 555 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada SARS-CoV-2 genel seroprevalansı %1.7-%3.1 arasında bulunmuştur. Sonuçlar, enfeksiyon kapsamının o esnada bildirilmiş vaka sayısından yaklaşık 10 kat daha fazla olduğunu göstermiş, çocuklardaki seroprevalans %1.7 iken erişkinlerdeki seroprevalans %3.11 olarak bildirilmiştir. Yetişkinlere kıyasla 5 yaşın altındaki çocuklarda seropozitiflik anlamlı derecede düşük bulunmuş ancak 5 yaşın üzerindeki çocuklarda yetişkinlerle benzer oranlar saptanmıştır (82). Portekizde Kislaya ve ark.'larının üçüncü salgın dalgası esnasında, aşı ile bağışıklama başladıktan sonra Şubat–Mart 2021'de yapmış oldukları kesitsel bir seroprevalans çalışmasında genel seroprevalans %15.5 olarak saptanmış, en düşük seroprevalans 70-79 yaşındaki kişilerde (%8.9) görülürken, çocuklarda (%14.3) ve ergenlerdeki (%12.9) seroprevalans oranları 20-69 yaş aralığındaki kişilerinki ile benzer olarak bulunmuştur (81).

Virüsün yeni varyantlarının ortaya çıkmasıyla gelişen enfeksiyon dalgaları ile birlikte çocuklarda da seropozitiflikte artışlar izlenmiştir. Endişe verici varyantlar olan *delta* ve *omicron* varyantlarının daha bulaştırıcı, aşı ile oluşan bağışıklık yanıtından kaçabilen, yüksek replikasyon oranına sahip suşlar oldukları bilinmektedir. *Delta* varyantı ilk olarak Aralık 2020'de tanımlanmış ve Aralık 2021'de *omicron* varyantının ortaya çıkmasına kadar dünya çapında en yaygın varyant haline gelmiştir. *Delta* varyantı ortaya çıktıktan sonra, test olanakları genişledikçe pediatrik COVID-19 test oranlarında da artış olmuştur. Özellikle *omicron* varyantının baskın olduğu Aralık 2021'den itibaren olan dönemde, çocuklar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında bildirilen enfeksiyonlarda belirgin artış olmuştur. ABD'de, çocuklarda ve ergenlerde serokonversiyonların yaklaşık üçte biri, *omicron*'un baskın olduğu Aralık 2021–Şubat 2022 arasında meydana gelmiştir ve seropozitivite oranları %75'lere kadar yükselmiştir. Aynı dönemlerde (1 Eylül 2021–30 Nisan 2022) Filippatos ve ark.'larının Yunanistan'da yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada; COVID-19 dışında herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan 1312 çocuk arasında SARS-CoV-2 seroprevalansı %38.6 olarak saptanmıştır. *Delta*'nın baskın olduğu dönemde bakılan seropozitivite oranı %29.7

iken, bu oran *omicron*'un baskın olduğu dönemde %48.5'e yükselmiştir. Sıfır ila bir yaş grubu hariç diğerk tüm yaş gruplarında seropozitiflik artmıştır. En yüksek seropozitiflik oranı Nisan 2022'de (%52.6) tespit edilmiş, özellikle 12-16 yaş için seropozitivite %73.9'lara yükselmiştir (83). Franczank ve ark.'larının polonya'da 1 Haziran 2021–30 Nisan 2022 tarihlerinde hastaneye yatırılan çocuklarda yapmış oldukları bir çalışmada; yaşları 2-18 arasında değışen 686 hastanın %57'sinde anti-SARS-CoV-2 antikorları tespit edilmiştir. Antikor tespit edilen çocukların %69'u 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturmuştur. Bu çalışmada COVID-19'un dördüncü ve beşinci dalgalarında, özellikle *delta* ve *omicron* varyantlarının baskın olmaya başladığı dönemlerde çocukların hastane yatış oranlarında ciddi artışlar olduğu saptanmıştır. Haziran, Eylül, Ekim ve Kasım 2021'i kapsayan süreçte çocukların %40'ında antikor tespit edilirken, bu oran Temmuzda %61, Ağustosta %53 olarak bildirilmiştir. Ancak Aralık 2021'den Nisan 2022'ye kadar olan süreçte seropozitivite %87'e yükselmiştir (84).

2.3.2 Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda SARS-CoV-2 Seroprevalansı

COVID-19'un özellikle ilerlemiş yaşı ve eşlik eden kronik hastalığı olan kimseler için küreselleşmiş bir tehdit olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek hastalığı, COVID-19 hastalığının şiddetli seyretmesine yol açabilen bağımsız bir faktördür (85). Böbrek nakli olmuş hastaların almakta oldukları kronik immünsüpressif tedaviler enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmakta ve hastalıkların şiddetli seyretmesi açısından risk teşkil etmektedir. Pandemi boyunca yapılan çalışmalarda; böbrek fonksiyonları bozulmuş olan, diyalize giren veya böbrek nakli olmuş hastaların SARS-CoV-2'ye karşı son derece savunmasız oldukları, hastalığın şiddetli seyretmesi açısından ciddi risk altında oldukları, COVID-19 ile ilgili mortalite riskinin genel sağlıklı popülasyona göre bu grupta 3-4 kat artmış olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı SARS-CoV-2 karşı aşılama bu riskli gruplara öncelik verilmesi gerektiği önerilmiştir (86).

Hemodiyaliz merkezlerinde düzenli diyalize giren hastalar gerek üremik durum, gerek eşlik eden kardiyovasküler hastalık, diyabet, ve serebrovasküler hastalık gibi ek komorbid durumlardan dolayı SARS-Cov-2'ye karşı yüksek risk altında olan savunmasız grup olarak görülmektedirler. Bu hastaların rutin olarak hastaneyi ziyaret etme ihtiyaçlarının olması, hastaneye gelip giderken genellikle toplu taşıma araçları kullanmaları ve diyalize ünitelerinde yakın temasta bulunmak durumunda kalmaları maruziyet riskini arttırmakta ve COVID-19 bulaşı açısından ek risk faktörü oluşturmaktadır. Pandemiye diyaliz ünitelerinde enfeksiyonun yayılmasını önlemek açısından çeşitli ek tedbirler alınması gerektiği bildirilmiştir (87).

Pandemi boyunca bu kırılgan hasta popülasyonunda COVID-19'un klinik seyri, risk faktörleri, enfekte hasta ile temas-izolasyon durumları, morbidite-mortalite oranları, hastalığın insidansı, hastaların oluşturdukları bağışıklık tepkileri ve hastalık seroprevalansı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Diyaliz ve böbrek nakli hastaları doğaları gereği farklı heterojen gruplar olmasına rağmen, SARS-CoV-2 enfeksiyonu esnasındaki her iki hastalık grubunda gözlenen immünolojik anormallikler benzerlik göstermektedir. Ancak böbrek nakli alıcılarında doğal

başıklıkltaki kusurlar daha belirgin ve antikor yanıtları azalmıştır (88).Yapılan bazı çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında nötralizan antikor seviyeleri, genel popölasyona kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (87). Ancak bazı diğer çalışmalarda tam tersine genel popölasyona oranla hemodiyaliz hastalarında daha yüksek seroprevalans oranları bildirmiştir (89,90).

Pandeminin başlarında Tang ve ark.'larının 1 Aralık 2019-31 Mart 2020 tarihleri arasında Çin'in Wuhan kentinde 5 büyük diyaliz merkezinde takip edilen 1027 hemodiyaliz hastasını dahil ederek yaptıkları retrospektif bir çalışmada SARS-CoV-2 seroprevalansı %9.6 olarak saptanmış, COVID-19'lu hastalarla yakın temas öyküsü, enfekte hastalarda daha yaygın bulunmuştur (87).

Yazmin ve ark.'larının Meksikada ilk konfirme COVID-19 vakası tespit edildikten 12 hafta sonra Mayıs 2020'de 154 hemodiyaliz hastası ile yapmış oldukları bir çalışmada; SARS-CoV-2 seroprevalansı %27.3 olarak saptanmış, bu hastaların 4'ünün (%22.2) pozitif PCR sonucu olan bir hasta ile aynı hemodiyaliz seansını paylaşma öyküsü mevcuttu. Seropozitif hastaların %33'ünde hafif COVID-19 semptomları mevcut iken geriye kalanları asemptomatikti (91).

Clarke ve ark.'larının Londra'da 27 Nisan–7 Mayıs 2020 tarihleri arasında Imperial College Renal and Transplant Center'a bağlı iki hemodiyaliz ünitesinde takip edilen 356 hemodiyaliz hastasının dahil edildiği prospektif çalışmada; 121 hastaya PCR testi uygulanmış ve 79 hastanın (%22) PCR sonucu pozitif sonuçlanmıştır. Tüm hastalar SARS-CoV-2 antikorları bakımından taranmış ve seroprevalans %36 (129 hasta) olarak belirlenmiştir. PCR testi negatif olan 42 hastanın 8'inde (%19) SARS-CoV-2 antikorları tespit edilmiş, PCR pozitif olan 79 hastanın 2'sinde SARS-CoV-2 antikorlarına rastlanmamıştır. Antikor testi negatif gelen 2 hastanın da önemli derecede immünsupresyona maruz kalma öyküsü mevcuttu. Antikor tespit edilen 129 hastanın 52'si (%40.3) asemptomatik veya PCR ile tanı konulamayan hastalardan oluşmuştur. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında asemptomatik enfeksiyon hastalık oranı yüksek bulunmuştur (92).

Anand ve ark.'larının ABD'de Temmuz 2020'de 28.503 diyaliz hastalarının rutin tetkiklerinden arta kalan kan örnekleri ile yaptıkları randomize kesitsel

çalışmada; SARS-CoV-2 seropozitifliği %8 olarak tespit edilmiş, nüfus yoğunluğunun fazla olduğu kesimlerde yaşayanların nüfus yoğunluğu az olan kesimlerde yaşayanlara göre seropozitif olma riskinin 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (93).

Cohen ve ark.'larının ABD'de Temmuz 2020 ile Ekim 2020 tarihlerini kapsayan dönemde 2337 kronik diyaliz hastası ile yaptıkları bir kohort çalışmasında hastalık seroprevalansı %9.5 olarak bulunmuş, %3.6'sının önceden bilinen COVID-19 öyküsünün olduğu bildirilmiştir. Hastalar belirtilen zaman diliminde belirli aralıklar klinik ve laboratuvar olarak izlenmiştir. Bu popülasyonda doğal yolla oluşan seropozitifliğin COVID-19 re-enfeksiyonu riskini azalttığı, seropozitifliğin re-enfeksiyonu tamamen önlemese bile hastalık şiddetini azaltabileceği bildirilmiştir (94).

Seck ve ark.'larının Senegal'de Haziran–Eylül 2020 tarihlerinde 10 diyaliz merkezinde takip edilen hemodiyaliz hastaları ile yaptıkları randomize kesitsel çalışmada; en az 3 aydır hemodiyaliz tedavisi gören, yaşları 18 ve üstünde olan 303 hasta tespit edilmiş, klinik semptomları ve biyolojik parametreleri kayıt altına alınmıştır. SARS-CoV-2 antikor seroprevalansı %21.1 olarak saptanmış, PCR testi uygulanan 38 hastanın 6'sında PCR testi pozitif sonuçlanmıştır. Seropozitif hastaların %28'inde klinik semptom varken çoğunluğun asemptomatik olduğu, en sık semptomların ateş, öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastası ile temas ve yoğun nüfusun olduğu bir bölgede yaşamak seropozitivite ile ilişkilendirilmiştir (95).

Thwin ve ark.'larının ABD'de Haziran–Eylül 2020 tarihleri arasında bir hemodiyaliz merkezinde düzenli diyalize giren 429 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada; 429 hemodiyaliz hastasının verileri, 115 diyaliz çalışanının verileri ile kıyaslanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında SARS-CoV-2 seroprevalansı %30.3, diyaliz çalışanlarında %16.5 olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında daha yüksek seropozitiflik, hastaların ikamet ettikleri alanlardaki enfeksiyon sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (90).

Robert ve ark.'ları Marsilya'da ikinci salgın dalgasının etkili olduğu Haziran 2020–Aralık 2020 tarihlerinde, 451 hemodiyaliz hastası ve 238 hasta bakıcısını dahil ederek yaptıkları prospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında; katılımcılar ilk başvurudan itibaren 3'er ay ara ile 6 ay boyunca izlenmiş ve serolojik değişiklikler kıyaslanmıştır. Haziran 2020'deki ilk başvuruda hemodiyaliz hastalarında seroprevalans %8.4 iken bakıcılarda %6.7 olarak bulunmuştur. Ekim 2020'deki ikinci başvuruda hemodiyaliz hastalarında seroprevalans %6.8 iken bakıcılarda %5.6 olarak saptanmış. Son olarak Aralık 2020'deki başvuruda hemodiyaliz hastalarında seroprevalans %13.8 iken bakıcılarda %12.6 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma, Fransa'daki ilk COVID-19 dalgasından sonra hemodiyaliz hastalarında ve bakıcılarında genel olarak düşük bir seroprevalans oranı saptandığını, seroprevalansın 2020 yazı boyunca sabit kaldığını ancak son bahardaki ikinci salgın dalgasından sonra seroprevalans oranlarında artış olduğunu bildirmektedir (89).

Anand ve ark.'larının ABD'de aşı ile bağışıklama başlamadan önce Ocak 2021'de 21.464 diyaliz hastası ile yapmış oldukları kesitsel bir seroprevalans çalışmasında; diyaliz hastalarında SARS-CoV-2 seroprevalansı %18.9 olarak bulunmuş, sonuçlar ABD yetişkin popülasyonuna standardize edildiğinde seroprevalans %21.3'e tekabül etmiştir (96).

Siddi ve ark.'larının İtalya'da aşılama öncesi Ağustos 2020-15 Şubat 2021 tarihleri arasında kronik böbrek hastalığı olan 302 hasta ile yapmış oldukları çalışmada seroprevalans %20.5 olarak bulunmuş ve tüm hastaların PCR testinin negatif geldiği bildirilmiştir. Diyalize giren hasta sayısı 103 olarak ifade edilmiş, diyaliz giren ve girmeyen hastalar arasında SARS-CoV-2 antikor sıklığı bakımından belirgin fark olmadığı bildirilmiştir (diyaliz hastalarında %15.5, diğerlerinde %21.6). Sonuç olarak; KBH olan hastalardaki bu seroporevalans oranı aynı yıl içinde aynı hastaneye başvuran kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu popülasyondaki yüksek seroprevalans oranı, hastaların Milano gibi kalabalık, SARS-CoV-2'den çok etkilenmiş bir şehirde ikamet etmesiyle ilişkilendirilmiştir (97).

Pandemi esnasında böbrek naklinin hem genel popülasyona hem de son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara kıyasla mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğine dair oluşan endişeler, pandemide transplantasyonun güvenliğine dair endişeleri de beraberinde getirmiştir. Gerek hali hazırda aldıkları immünsupressif tedaviler, gerek nakilden dolayı alacakları yoğun immünsupresyonun bu popülasyonda antikor yanıtlarını kısıtlayacağı, serokonversiyonu engelleyeceği, şiddetli hastalık ve mortalite açısından yüksek risk teşkil edeceği düşüncesi hakim olmuştur. Bağışıklığı baskılanmış diğer popülasyonlarda COVID-19 için bildirilen veriler; günde ≥ 10 mg steroid maruziyetinin şiddetli hastalık riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yapılan bazı çalışmalar böbrek nakli alıcılarında %28'lere varan mortalite oranları ve %8'lere varan negatif serokonversiyon oranları bildirmektedir (98,99). Bu popülasyondaki bağışıklık tepkilerini anlamak için pandeminin başlarında yapılan birçok çalışmada genel popülasyona oranla böbrek nakli alıcılarında daha düşük seroprevalans oranları bildirilmiştir (100–104).

Choi ve ark.'larının Mart 2020–Mayıs 2020 tarihleri arasında Almanya'da, içerisinde kombine nakil hastaların da olduğu 223 böbrek nakli hastasıyla yaptıkları tek merkezli prospektif bir kohort çalışmasında; SARS-CoV-2 seroprevalansı %7.2 olarak tespit edilmiştir. Elli üç hastanın geçmişinde COVID-19 ile uyumlu olabilecek spesifik semptomlara sahip olduğu görülmüştür. Sonuçlar, böbrek nakli hastalarında düşük bir seroprevalans oranı olduğunu göstermiştir (105).

Predecki ve ark.'larının Haziran 2020'de Londra Imperial College Renal and Transplant Center'da takipli 855 böbrek nakli hastası ile yaptıkları seroprevalans çalışmasında; böbrek nakli hastalarında SARS-CoV-2 seroprevalansı %10.4 olarak bulunmuştur. Eş zamanlı o bölgede genel toplum popülasyonunda SARS-CoV-2 seroprevalansı %13 olarak bildirilmiş, immünsuprese olan böbrek nakli alıcılarında tespit edilen bu oran, beklenenden yüksek olarak değerlendirilmiştir (100).

Azzi ve ark.'larının Mart 2020–Haziran 2020 tarihleri arasında yaptıkları prospektif kohort çalışmasında; New York'ta 912 böbrek nakli alıcısında SARS-CoV-2 antikorları taranmış, seroprevalans %16.6 (152 hasta) olarak tespit

edilmiştir. Yüz elli iki hastanın sadece 55'inde PCR testi pozitif olarak bulunmuştur. Geri kalan 97 hasta önemli semptomu sahip olmadığı için tıbbi yardım talebinde bulunmamış ve PCR testine tabi tutulmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada; belirgin semptom geliştirmeyen veya PCR testine tabi tutulmayan böbrek nakli alıcılarının önemli bir kısmının (%42) seropozitif oldukları belirlenmiştir. Ayrıca PCR ile tanı konan hastaların çoğunluğunun (%80) antikor yanıtı geliştirdiği, ileri yaş ve kadavradan nakil olma durumunun mortalite oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (98).

Willicombe ve ark.'larının pandeminin başlarında Londra'da Haziran-Temmuz 2020 tarihleri arasında 855 böbrek nakli hastasını SARS-CoV-2 antikorları açısından taradıkları prospektif bir çalışmada; seroprevalans %10.4 olarak bulunmuştur. Aynı dönemde Londra'daki genel popülasyondaki seroprevalans %13 olarak bildirilmiş, sıkı karantina önlemlerine rağmen nakil alıcılarındaki seroprevalans oranı beklenildiğinden yüksek olarak değerlendirilmiştir. Sadece seroloji ile tanı konulan hastaların %61'i son 6 ay içerisinde herhangi bir semptom tarif etmemiştir. Sonuç olarak bu çalışma; böbrek nakli alıcılarında asemptomatik/hafif enfeksiyon oranının yüksek olduğunu, steroid kullanımının mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (104).

Cristelli ve ark.'larının Brezilya'nın salgının merkez üslerinden biri olan Sao Paulo şehrinde yaşayan böbrek nakli hastaları ile yaptıkları kesitsel tek merkezli prospektif çalışmada; 1 Eylül–20 Eylül 2020 tarihlerinde 416 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Böbrek nakli alıcılarında seroprevalans %8.2 olarak bildirilmiştir. Yakın tarihlerde, aynı şehir için Temmuz 2020'deki genel popülasyon seroprevalans oranı %17.9 , Ekim 2020'de %26.2 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar genel popülasyona göre böbrek nakli alıcılarında seroprevalans oranlarının daha düşük olduğunu göstermektedir. Hastaların %68.4'ünde önceden COVID-19 tanısı mevcut olup seropozitivite bu durumla ilişkilendirilmiştir. Grip benzeri semptomları olan hastalarda seropozitivite %9.4 olarak bulunurken asemptomatik hastalarda bu oran %4.6 olarak bulunmuştur. Yaşla birlikte seroprevalans oranında düşüş olduğu gözlenmiş, ev teması olan hastalarda seroprevalans anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir (102).

Magicova ve ark.'larının Çek Cumhuriyetinde ikinci COVID-19 dalgası esnasında (1 Ekim 2020-30 Kasım 2020) yaptıkları tek merkezli prospektif çalışmada; 1037 böbrek nakli alıcısı ve 512 sağlık çalışanı SARS-CoV-2 antikorları bakımından taranmış ve serolojik sonuçlar değerlendirilmiştir. Böbrek nakli alıcılarında seroprevalans %6.8 iken sağlık çalışanlarında %11.9 olarak bulunmuş ve böbrek nakli alıcılarında sonuçlar anlamlı derecede daha düşük olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 930 böbrek nakli alıcısı asemptomatik olup antikor testi sonuçları negatif olarak gelmiştir. Orta ve şiddetli semptomları olan böbrek nakli alıcıları, hafif veya asemptomatik enfeksiyonu olan alıcılara göre daha yüksek antikor düzeylerine ulaşmıştır. İmmüsupresyon rejiminde kalsinörin inhibitörü (CNI) kullanan hastaların kullanmayanlara göre COVID-19 enfeksiyonuna daha yatkın oldukları bildirilmiştir (101).

Caillard ve ark.'larının Fransa'daki sosyal kısıtlamalar esnasında (Ocak 2020–Haziran 2020) 780 böbrek nakli alıcısı ile yapmış oldukları tek merkezli kohortta; hastalar arasında SARS-CoV-2 seroprevalansı %6.2 olarak tespit edilmiş, çalışmanın yapıldığı bölge olan Grand Est'te genel popülasyon seroprevalans oranı %9 olarak bildirilmiştir. Genel Fransız popülasyonuna göre böbrek nakli alıcılarında seroprevalans oranı düşük bulunmuştur. Seropozitif hastaların %18.1'i ve tüm kohortun %1.1'i asemptomatik enfeksiyonu mevcuttu. Bilinen COVID-19 vakası ile ev içerisinde temas bildiren hastaların %34'ünün seropozitif olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada seropozitivitenin, klinik olarak COVID-19 tanısına sahip olma, bilinen pozitif bir vaka ile temas (özellikle ev içerisinde) ve ateş, tat – koku kaybı gibi semptomların varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ek olarak böbrek nakli alıcılarında asemptomatik enfeksiyon oranının düşük olduğu tespit edilmiştir (103).

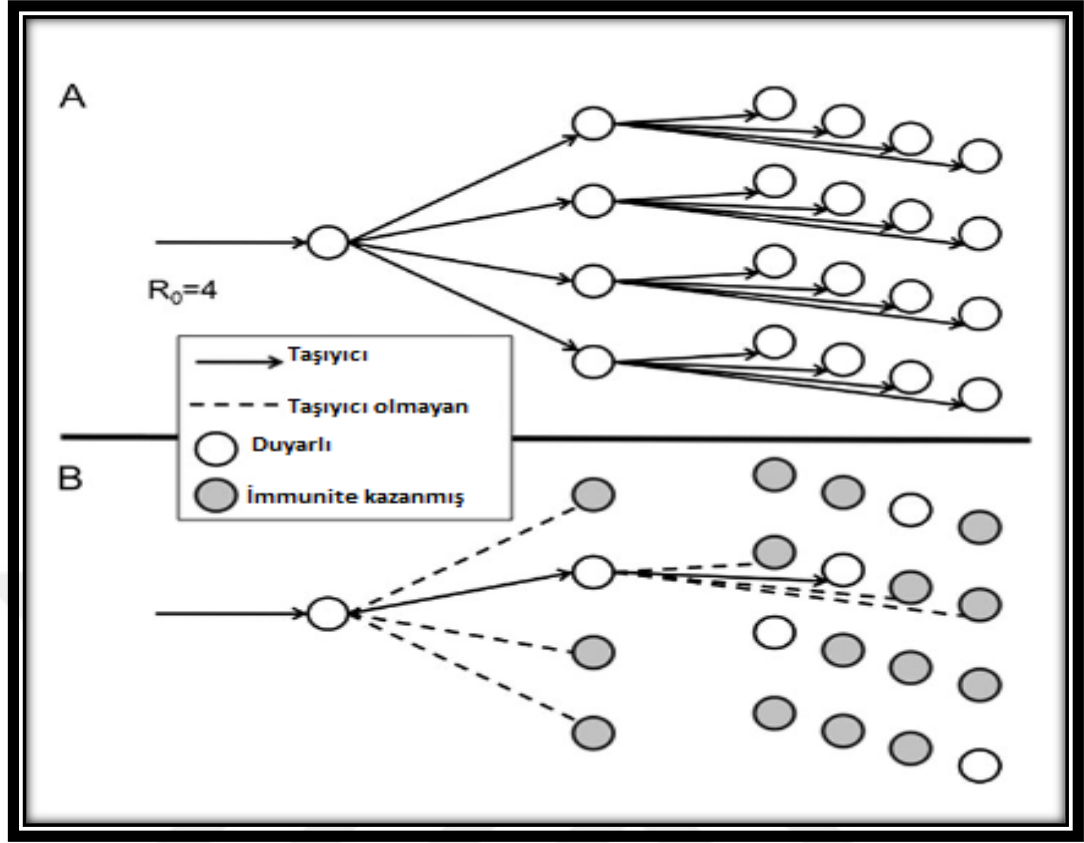
Mrzljak ve ark.'larının ikinci salgın dalgası sırasında (7 Eylül 2020-27 Kasım 2020) Hırvatistan'da Solid organ nakli olmuş (karaciğer veya böbrek) 512 hastayı dahil ettikleri kesitsel çalışmada; tüm hastalar için ELISA testi kullanılarak yapılan seroprevalans %15.6 olarak bulunmuş, 232 böbrek nakli alıcısında seroprevalans %19 olarak bildirilmiştir. 103 seropozitif hastanın 21'i (%20.4) daha önce PCR testine tabi tutulmuş ve 6 kişinin PCR testi pozitif olarak sonuçlanmıştır.

Böbrek nakli alıcılarında semptomatik olma ile seropozitivite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (99).

2.3.3 Toplumsal Bağışıklamanın Toplum Sağlığı Üzerine Etkileri

Toplumu oluşturan bireylerin korunmasını sağlamak amaçlı, bulaşıcı hastalıklara karşı alınmış bir indirekt korunma yöntemi de toplumsal bağışıklamadır. Hedef, toplumun belli bir bölümünün enfeksiyonun etkisi veya bağışıklama programları kullanılarak belli bir enfeksiyona karşı duyarlılığını ve koruyuculuğunu kazandırmasıdır (106).

Kümülatif bir etki sonrasında toplumda bağışıklık yeteneği kazanmamış olan bireylerin de korunması sağlanmaktadır. Sürü bağışıklığı olarak da tanımlanan bu yöntem günümüzden asırlar önce kullanılmaya başlanmıştır (107). Ancak 1970’li yıllarda bağışıklama üzerine başarılı uygulamalardan sonra toplumdaki randomize birey seçimi ile enfeksiyonun bulaşmasının önlenmesi üzerine teoremler geliştirilmiştir. Bir popülasyonda bulunan üyelerin randomize olarak temasında ortamda görülen enfektif bireylerle temasa geçmesi ve onlardan enfeksiyon kapması gerekmektedir. Yeterli insidanda yapılmış olan bağışıklama sonrasında toplumun korunması sağlanabilir (108). Sürü bağışıklığı Şekil-8’de özetlenmiştir.



Şekil 8: A, enfekte veya taşıyıcı bir bireyin (R_0) tamamen duyarlı bir popülasyona girdikten sonra 3 kuşak boyunca enfeksiyonun nasıl yayıldığını göstermektedir (1 enfekte olgu 4 bireye bulaştıracak ve ardından 16 birey enfekte olabilecektir). B, toplum bağışıklığı mevcut olduğunda beklenen düşük bulaş durumunu göstermektedir (108).

Toplumu korumak amaçlı çeşitli metotlar tanımlanmış, kısa ve uzun süreçli aşılama programları tasarlanmıştır. Bu programların doğal immünolojik yanıtı etkisi ve ekonomik olarak toplumsal etkileri de uygulanmasında önemli sonuçlar doğurmaktadır. Klasik olarak gerçekleştirilen ve periyodik olarak uygulanan aşılarda popülasyon içinde yeterli miktarda bireyin immunizasyon kazanmasını sağlamış olması ve bunun sayısının kümülatif olarak birikmesi sonrasında salgınlardan korunabileceği gözlenmektedir. Çocukluk dönemi aşılı olan kızamık, kabakulak, kızamıkçık, boğmaca, suçiçeği ve polio bunlara örnek teşkil eden uygulamalardır (108,109).

Hastalıklara karşı korunmak için toplumda yeterli kişinin bağışıklık kazanması, bir hastalığa karşı çözüm meydana getirip, endemik bulaşların önüne geçilmesini sağlar. Dünya çapında kalıcı olarak sağlanan bu durumlardan sonra hastalığın eradike edilmesi sağlanabilir (110).

Bütün bu durumlar içinde, toplumsal bağışıklığın ortadan kalktığı veya azaldığı durumlarda, aşılanmamış nüfus açısından salgın riski ortaya çıkar. Toplumsal bağışıklığın temelinde bir hastalığa karşı bir bireyin bağışıklığının bulunmasının o hastalığın yayılmasını durdurması mevcuttur. Enfeksiyonun doğal bir yolla veya aşılama yoluyla bağışıklık oluşturmaları ve toplumda kritik birey sayısına ulaşılması sonrasında popülasyonda hastalık düzeyi düşer ve endemik etikleri ortadan kalkar (111,112). Bu bağışıklığın gelişmesi için aşının katı bir bağışıklık sistemi meydana getirmesi gereklidir. Toplumda patojenle rastgele karşılaşma ve patojenin bağışıklık tepkisine karşı genetik bir yanıt gerçekleştirmediği durumlarda görülür. Hastalığın taşınmasında insan dışı bir vektör olmaması gerekir (108).

2.3.4 COVID-19 Aşılarının Toplum Bağışıklığı Üzerine Etkileri

SARS-CoV-2 ile ilişkili pandemi global bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Virüsün bulaşmasını azaltmak, pandeminin sağlık ve ekonomi üzerine olan olumsuz etkilerini minimize etmek için hastalığa yakalanmış kişileri tedavi etmenin yanında, enfekte olmuş kişileri tespit etmek, virüse maruziyeti azaltmak gibi çeşitli önleyici stratejiler geliştirilmiştir. Bu önlemler virüsün yayılma hızını yavaşlatsa da pandemiye önlemek ve kontrol etmek açısından yeterli olmamıştır(113). COVID-19 pandemisini önlemek ve kontrol etmek için SARS-CoV-2'ye karşı etkin bir aşı geliştirilmesi, süreç içerisinde bir gereklilik haline gelmiştir. Virüsün yayılımını, hastalığın oluşturduğu morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından birçok aşı geliştirilmiş ve pandeminin ilk yılından itibaren acil kullanım izni alınarak kullanıma sunulmuştur (114).

COVID-19'a karşı en önemli stratejik adım aşılama politikalarıdır. Hastaneye yatış ve ölümlere karşı kanıtlanmış en etkili korunma metodu yine aşılardır. Aşılama ile birlikte uygun bağışıklık düzeyine ulaşılması ve toplumsal bir

bağışıklık elde edilmesi hedeflenmiştir. Aşı ile bağışıklama sayesinde, aşılanmış kişilerde bireysel korunma sağlanırken, aşısız bireylerde ise oluşan toplumsal bağışıklık yoluyla hastalığın insidansı ve ölüm oranı azalabilmektedir. COVID-19'a karşı günümüzde yürütülen bağışıklama politikalarında en iyi göstergenin günlük ölüm sayıları olduğu ve toplumsal bağışıklık için yeterli eşiği aşmış ülkelerde günlük ölüm sayıları sonuçların en iyi göstergesidir (114–116).

DSÖ, 2022 yılının ortasına kadar dünyanın tüm ülkelerinde COVID-19 aşılama kapsamının en az %70'e ulaşmasını hedeflemiştir. Yüksek aşılama oranlarına ulaşılması açısından DSÖ tarafından bazı stratejiler önerilmiştir. Bunlar; ilk aşamada yaşlıların ve her yaştan yüksek riskli grupların aşılanması, ikinci aşamada tam yetişkin grubunun kapsamlı aşılanması ve üçüncü aşamada ise adölesanların yaygın aşılanması şeklinde olmuştur. İlk aşılama adımının amacı hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak iken, ikinci ve üçüncü aşılama hedefler virüsün bulaşmasını azaltmak amaçlanmıştır (114).

SARS-CoV-2'nin endişe varyantları olan *delta* ve *omicron*'un hem aşı kaynaklı bağışıklıktan hem de hastalığın geçirilmesi ile oluşan doğal bağışıklıktan kaçabilen suşlar olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar DSÖ'nün hedeflediği %70 aşılama kapsamına ulaşmanın, *delta* ve *omicron*'dan önceki varyantlara karşı yeterli koruma sağlayabileceğini ancak *delta*, *omicron* ve sonradan ortaya çıkabilecek yeni varyantlara karşı bu oranın yeterli olmayacağını, daha yüksek aşılama oranlarına ulaşılması gerektiğini bildirmiştir. Aşılanma oranının %70'e ulaşması şiddetli hastalığı önlemek açısından yeterli olabilir ancak *omicron* ve virülansı daha yüksek olan varyantların toplum içerisindeki yayılımını engellemek için yeterli olmayacağı bildirilmiş, zaman içerisinde azalan bağışıklık verileri de dikkate alınarak tüm ülkelerde evrensel aşılama programlarının geliştirilmesi gerektiği ve rapel aşı dozlarının uygulanması gerektiği bildirilmiştir (114).

Haziran 2021 döneminde toplum üzerinde etkili olan *delta* varyantı, pandemi koşullarının değişimini göstermektedir. İsrail toplumunda aşıli birey sayısı %60'ların üzerinde gözlense de, vaka sayılarındaki artış, toplumsal bağışıklık mekanizmaları ile COVID-19 pandemisi arasındaki ilişkiyi tartışmaya

açmaktadır (117). Brezilya bölgesindeki Mayıs-Ekim 2021 tarihleri arasındaki COVID-19 yayılımı incelendiğinde, meydana gelen yavaşlanmanın temeli olarak toplumsal bağışıklık ön görülmüştür (118). Hindistan gibi seroprevalansın yüksek seyrettiği bir bölgede meydana gelen enfeksiyon artışının temelinde ise bir varyantın etkisi olduğu ön görülmekteydi (117).

Süreç içerisinde COVID-19 aşılı ile ilgili yapılan analizlerde mevcut aşılarda, yüksek anti-SARS-CoV-2 antikor seviyeleri sağladığı ve hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir. Mevcut aşılarda *delta* varyantına bağlı enfeksiyonları önlemedeki etkinliği %46-%92, *omicron*'a bağlı enfeksiyonları önlemedeki etkinliği %49-%97 olarak bulunurken, *delta* varyantına bağlı şiddetli hastalığı önlemedeki etkinliği %49-%97, *omicron*'a bağlı şiddetli hastalığı önlemedeki etkinliği %37-%73 olarak bulunmuştur (114).

Aşılama politikalarında toplumsal olarak %100 doygunluğa ulaşmak imkansız bir öngörüdür. Herkes için koruyucu bir bağışıklama sağlanmak bu durumda imkansız hale gelmektedir. Gerçek bir toplumsal bağışıklığın kazanılması için doğru bir halk sağlığı politikası ve doğrusal etkileşimli sağlık hizmeti sunumu gerekmektedir. Bir vektör yardımıyla taşınabilen veya kişiler arası etkileşimle bulaşan SARS-CoV-2, toplumdaki etkilerini mutasyonları ile tekrarlayan şekilde devam ettirebilir. Epidemiyolojik olarak eliminasyonun sağlanması için patojenin, toplumun ve aradaki bağışıklık ilişkisinin iyi analiz edilmesi gerekmektedir (119).

Özetle çalışmamızda, sağlıklı popülasyona göre yüksek riskli grup olarak kabul edilen kronik böbrek hastalığı bulunan çocukların COVID-19 pandemisinde artmış riskli durumlara maruz kalıp kalmadığını saptamak, asemptomatik ve subklinik enfeksiyon geçirme sıklığının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Literatürde COVID-19 pandemi sürecinin kronik böbrek hastalığı bulunan çocuklara etkisi ilgili yapılmış çalışmalar mevcut olsa da bu popülasyonda SARS-CoV-2'nin seroprevalansı, seropozitiviteyi etkileyen faktörlerle ilgili elimizde halen çok az bilgi bulunmaktadır. Bu hasta popülasyonunun COVID-19'u subklinik geçirip geçirmediğlerinin belirlenmesi almakta oldukları tedavilerin gözden geçirilmesini sağlayabilir. Seropozitif veya seronegatif olmada risk oluşturan

etkenlerin saptanması toplum sağlığını olumlu yönde etkileyecek önlemler alınmasını sağlayabilir. Bu riskli grupta SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkilerinin belirlenmesi toplumsal COVID-19 aşılama politikalarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Araştırma sonunda elde edilecek veriler bu konuda literatüre anlamlı katkı sağlayabilir. Beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan COVID-19 pandemi süreci, birçok yönden toplumu hazırlıksız yakalamış, süreç içinde çözümler bulmaya zorunlu kılmıştır. Bu salgın sürecinde elde edilen tecrübeler daha sonraki yıllarda olası ortaya çıkabilecek durumları önlemede çözümleyici olabilir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

‘COVID-19 Salgın Sürecinin Kronik böbrek Hastalığı Olan Çocuklara Etkisinin Değerlendirilmesi’’ adlı çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı’nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 11.11.2020 tarih ve 878 no’ lu karar ile onay alınmıştır (Ek-1). Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu’ndan 26.02.2021 tarih ve 2020-07-14T15_05_24 sayı ile onay alınmıştır. Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:5676).

3.1 Hastaların Özellikleri

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde izlemi devam eden, 18 yaşından küçük, böbrek nakli yapılmış olan, hemodiyaliz/periton diyalizi programında olan, renal replasman tedavisi almayan ancak kronik böbrek hastalığı tanısı (Evre 2-5 KBH) ile izlenmekte olan, COVID-19 aşısı uygulanmamış çocuklar gönüllülük esasına göre dahil edilmiştir. Olguların takipleri, standart poliklinik uygulaması esnasında ve Çocuk Nefroloji servisindeki yatışları esnasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek hasta 12 yaşından küçük ise hastanın ailesinden, 12 yaşından büyük ise hastadan ve ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Ailesi ve kendisi gönüllü olmayan hastalar, bilgilendirilmiş onam alınamayanlar ve araştırmaya alınma kriterlerini taşımayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya kronik böbrek hastalığı olan, toplam 182 çocuk ve ergen hasta dahil edilmiştir. Araştırma tamamlandıktan sonra elde edilen veriler ile hastalar 2 şekilde gruplandırıldı ve tekrar analiz edildi. ‘‘COVID-19 aşısı öncesi’’ ve ‘‘COVID-19 aşısı sonrası’’ olmak üzere farklı hastalardan oluşan iki farklı hasta grubu oluşturuldu. Aşı öncesi grup, COVID-19 aşılarının henüz yaygın kullanımda olmadığı zaman diliminde (01.02.2021 – 25.03.2021) oluşturulmuş ve bu gruba 116 hasta dahil edilmiştir. Aşı sonrası grup ise COVID-19 aşılarının yaygın

kullanımında olduğu zaman diliminde (23.12.2021 – 07.02.2022) oluşturulmuş, bu gruba 66 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar, rutin poliklinik ziyaretlerine gelen hastalardan veya belirtilen tarihlerde serviste yatmakta olan hastalardan oluşmuştur.

3.3 Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Yöntemleri

Araştırmamızda temel olarak üç yöntem kullanılarak veri toplanması planlandı.

- 1- İlk kısımda hastaların kronik böbrek hastalığı ile ilgili demografik ve klinik özellikler hastane tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi.
- 2- İkinci kısmında, hastaların COVID-19 pandemi sürecinde karşılaştıkları enfeksiyon maruziyet risklerinin değerlendirilmesi için önceden oluşturulmuş standart anket formları kullanıldı.
- 3- Üçüncü ve son kısımda ise; hastaların subklinik COVID-19 enfeksiyonu geçirme sıklığını değerlendirmek ve SARS-CoV-2 seroprevalansını belirlemek açısından Anti-SARS-CoV-2 antikoru çalışıldı.

İlk kısımda yer alan hastayı tanımlayıcı bilgi formunda; hastaya ait demografik özellikler, antropometrik ölçümler (yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi) ve primer böbrek hastalığı tanısına ait özellikler ile birlikte hastanın diyalize girip girmediği, böbrek nakli olup olmadığı, eşlik eden komorbid hastalık (hipertansiyon (HT), obezite, primer akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik gibi) olup olmadığı ve kullandığı medikal tedaviler ayrıntılı bir şekilde sorgulanarak kaydedildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların altta yatan kronik böbrek hastalığı ve varsa almakta olduğu renal replasman tedavileri, tanı tarihleri, hastalık izlem süreleri sorgulanarak kaydedildi. Konjenital böbrek hastalığı, üriner trakt anomalisi, kistik böbrek hastalığı, böbrek taş hastalığı, nefrotik sendrom, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, ailesel nefropati durumlarının olup olmadığı, kronik böbrek yetmezliği geliştirse nedeni, varsa diyaliz durumu, hemodiyaliz / periton diyalizine alınma zamanı, haftalık diyaliz seans sayısı, böbrek nakli olup olmadığı, varsa nakil tarihi, kimden nakil olduğu

(canlı donör veya kadavra), rejeksiyon geçirip geçirmediği, rejeksiyona yönelik tedavi alıp almadığı, primer böbrek hastalık atağı geçirip geçirmediği ayrıntılı öykü ile sorgulandı. Kronik böbrek hastalığı nedeniyle kullanmakta olduğu immünoresif ilaçlar (steroidler, kalsinörin inhibitörleri, anti-metabolitler, mTOR inhibitörleri, eculizumab, kolşisin ve hidroklorokin gibi), diğer ilaçlar (ACE inhibitörü, Kalsiyum kanal blokleri, Anjiyotensin reseptör blokörü vb), ilaç başlanma tarihleri, ilaç dozları, doz revizyonu yapıldıysa tarihi, ilaç kullanım süreleri, son 6 ay içerisinde steroid dozunda artış yapıp yapılmadığı, son 6 ay içerisinde ağır immünoresasyona maruz kalıp kalmadığı gibi durumlar sorgulandı. Hastanenin veri kayıt sisteminde hastaya ait özgeçmiş bilgilerine ulaşarak hasta bilgi formuna kaydedildi.

İkinci kısımda hastaların COVID-19 pandemi sürecinde karşılaştıkları enfeksiyon maruziyet risklerini değerlendirmek açısından son 6 ay içinde COVID-19 semptomları geliştirip geliştirmedeği, COVID-19'lu hasta ile temas öyküsünün olup olmadığı gibi enfeksiyon açısından risk teşkil eden durumlar sorgulandı. Hastanın son 6 ay içerisinde SARS-CoV-2 ile karşılaşma durumunun olup olmadığına yönelik ayrıntılı semptom ve temas sorgulamaları detaylandırıldı. Semptom olarak, ateş (niteliği, süresi), öksürük, solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü, halsizlik, kırgınlık, artralji, myalji, baş ağrısı, koku kaybı, tat bozukluğu, ishal, kusma, diğer GIS semptomlarının herhangi birinin olup olmadığı araştırıldı. Hastanın yaşadığı yer (şehir merkezi, kırsal kesim..), pandemi döneminde seyahat öyküsünün olup olmadığı, toplu taşıma kullanıp kullanmadığı, kalabalık ortamda bulunup bulunmadığı (otel, düğün, organizasyon vb..), izolasyon kurallarına dikkat edip etmediği (maske takma, el yıkama, sosyal mesafe), karantina, kısıtlama evde kalma kurallarına uyup uymadığı gibi durumlar sorgulanarak kaydedildi. Ayrıca birinci derece akraba, aynı ev içerisinde yaşayan bireylerde veya yakın komşularda COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsünün olup olmadığı, bu kişilerle temasta bulunup bulunmadığı T.C. Sağlık Bakanlığının hazırlamış olduğu formlar vasıtası ile detaylı bir şekilde sorgulandı. Diğer aile bireylerine COVID-19 şüphesi ile PCR testi yapıp yapılmadığı, hastanın kendisine COVID-19 şüphesi ile veya herhangi bir nedenden dolayı PCR testi yapıp yapılmadığı, yapıldı ise nasıl sonuçlandığı ayrıntılı bir şekilde kaydedildi. Hastaların son 6 ay içerisindeki izlem ve tedavi

bilgileri ile ilgili olarak; rutin poliklinik takiplerine gelip gelmediği, acil servise başvurusunun olup olmadığı, ilaç temin etmede zorluk yaşanıp yaşanmadığı, immünsupressif ilaç tedavilerinde erteleme yapılıp yapılmadığı, varsa hangi ilacın ne kadar süreyle ertelendiği, hastalığında kötüleşme bulgusu veya hastalığa ait yeni bir yakınma olup olmadığı not edildi. Hastaların son poliklinik başvurularındaki laboratuvar değerleri (BUN, kreatinin, varsa sistatin-c, proteinüri açısından varsa tam idrar tetkiki, spot idrar protein/kreatin oranı veya 24 saatlik idrarda protein miktarı...) hastane kayıt sisteminden temin edilerek not edildi. Her hastanın glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı ve hastaların GFR değerlerine göre kategorize edilmesi açısından kaydedildi (Ek-2).

Üçüncü ve son kısımda araştırmaya katılmaya gönüllü olan, velisinden ve kendisinden yazılı onam alınan (12 yaşından büyük çocuklar için) çocuklardan günün herhangi bir saatinde 3 ml periferik venöz kan örneği alınarak uygun koşullarda saklandı. Hastaların serum örneklerinde anti-SARS-CoV-2 antikorlarının ELISA yöntemi ile araştırılması planlandı.

Çalışma süresi boyunca çalışmaya dahil edilen hastalara sadece rutin poliklinik takipleri esnasında veya servis yatışları esnasında tetkik amacıyla müdahale edilmiştir. Hastalığın seyrini değiştirecek, kötüleştirecek veya hastaya zarar verecek herhangi bir tıbbi girişimde bulunulmamıştır. 12 yaşından küçük hastaların ailelerine, 12 yaşından büyük çocukların ise hem kendilerine hem de velilerine bilgilendirme ve gönüllü olur formları okutularak formlar imza altına alınmıştır (Ek-3).

3.4 SARS-CoV-2 Antikorlarının Belirlenmesi

Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerinde Anti-SARS-CoV-2 antikorlarının tespiti, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinin katılımı ile SBAUM altyapısı kullanılarak yapılmıştır. Anti-SARS-CoV-2 antikorlarının tespiti için ELISA yöntemi kullanılmıştır. Hastalardan alınan periferik venöz kan örnekleri önce santrifüj edilerek serum/plazma kısımları ayrıştırıldı. Ardından testin çalışılacağı zamana kadar bekletilmek üzere -20°C'de saklandı. Alınan serum/plazma

örneklerinde antijen olarak SARS-CoV-2 spike proteini S1 domaininin kullanıldığı mikro-ELISA kitleri vasıtası ile Anti-SARS-CoV-2 IgA ve Anti-SARS-CoV-2 IgG antikorlarının tespiti sağlanmıştır. Testler, üretici firmanın (Diapro Diagnostic Bioprobes Srl Via G Carducci, Milano, Italy) önerileri doğrultusunda çalışılmış ve çıkan sonuçlar yine üretici firmanın önerisi doğrultusunda değerlendirmeye alınmıştır.

3.5 Anti-SARS-CoV-2 Antikor (IgA ve IgG) Testlerinin Özellikleri

SARS-CoV-2 serolojik testleri, spesifik viral proteinlere karşı antikorları saptamak için tasarlanmıştır. COVID-19 tanısında PCR kullanımının ardından tanısal antikor testleri çeşitli firmalar tarafından hızlıca geliştirilmiştir (120). Çalışmamızda kullanılan Anti-SARS-CoV-2 antikor testleri Dia.Pro firması tarafından üretilmiş olup, insan plazması ve serumlarında SARS-CoV-2 spike antijenlerine karşı immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin G (IgG) antikorlarının in vitro ortamda yarı kantitatif tespitini sağlayan ELISA testleridir. Testlerde çalışılan kitler, SARS-CoV-2'nin yapısal rekombinant proteini ile kaplı halde bulunan micro-plaklardan oluşmaktadır. Hastaya ait örneğin inkübasyonu neticesinde; test sonucu eğer pozitif ise spesifik antikorlar antijenlere bağlanacak ve antijen-antikor kompleksi oluşacaktır. Bağlanan antikorları tespit etmek için, anti-IgA ve anti-IgG gibi enzim konjugatları kullanılmaktadır. Sonuçlar, hasta örneğinin reaksiyon oranının hesabına göre değerlendirilmektedir. Sonuç $<0,9$ ise negatif, $\geq 0,9$ ile $<1,1$ arasında ise greyzone, $1,1 - 2,0$ arasında ise düşük pozitif, $>2,0$ ise pozitif olarak değerlendirilmektedir. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda Anti-SARS-CoV-2 antikor sonuçları negatif ve grayzon olanlar hastalar seronegatif, düşük pozitif ve pozitif olanlar ise seropozitif olarak kabul edilmektedir (121).

Pandeminin başlarında SARS-CoV-2'ye özgü IgA ve IgG antikor testlerinin performansını değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İspanya'da virüsle enfekte 258 sağlık çalışanının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada; çalışmada araştırılan diğer serolojik testlere oranla Dia.Pro markasına ait serolojik testlerin duyarlılığı en yüksek olan testler olduğu tespit edilmiştir (122). İtalya'da yapılan bir başka çalışmada; PCR pozitif 92 hastanın olduğu grup ile PCR negatif

44 hastanın olduğu kontrol grubunun serolojileri LFA ve ELISA yöntemleri ile karşılaştırılmış ve SARS-CoV-2'ye özgü IgA, IgM ve IgG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmıştır. LFA yöntemine kıyasla ELISA yöntemi analitik duyarlılıkta ve her üç antikor türünün sonuçlarında daha iyi performans göstermiştir. Bu çalışmada IgA ve IgG için özgüllük %94 olarak bulunurken, duyarlılık IgA için %90, IgG için ise %98 olarak bildirilmiştir (58). İspanya'nın Madrid şehrinde Garcia ve ark.'larının SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı açısından serolojik yöntemlerin performansını karşılaştırdıkları çalışmada; ELISA, CLIA ve LFA yöntemleri kıyaslanmıştır. Çalışmaya, pandemi öncesi döneme ait 60 serum örneği ve PCR pozitif olan 80 hastanın serum örneği dahil edilerek kıyaslama yapılmıştır. Sonuçlar, Dia.Pro ELISA testlerinin tanı açısından en iyi performans gösteren testlerden biri olduğunu, bu testler için semptomların başlamasından 14 gün sonra özgüllüğün %100, duyarlılığın ise %97'nin üzerinde olduğunu bildirmiştir. Dia.Pro ELISA testleri için, semptom başlangıcından sonra ilk 7 günde duyarlılık %56.3, 8 ila 14. günler arasında %85.7'e ulaşırken, 14. günden sonra %97.6 olarak saptanmıştır (123). Türkiye'de Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin yapmış olduğu bir araştırmada, akut enfeksiyonu olan 180 hastanın serum örneği ile birlikte geçirilmiş enfeksiyonu olan 180 hastanın serum örnekleri, pandemi öncesi döneme ait 180 serum örneğinden oluşan kontrol grubunun örnekleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan tanısal testlerden biri olan Dia.Pro markasına ait SARS-CoV-2 IgG testinin duyarlılığı %86.1, özgüllük değeri ise %98.9 olarak belirlenmiştir (120).

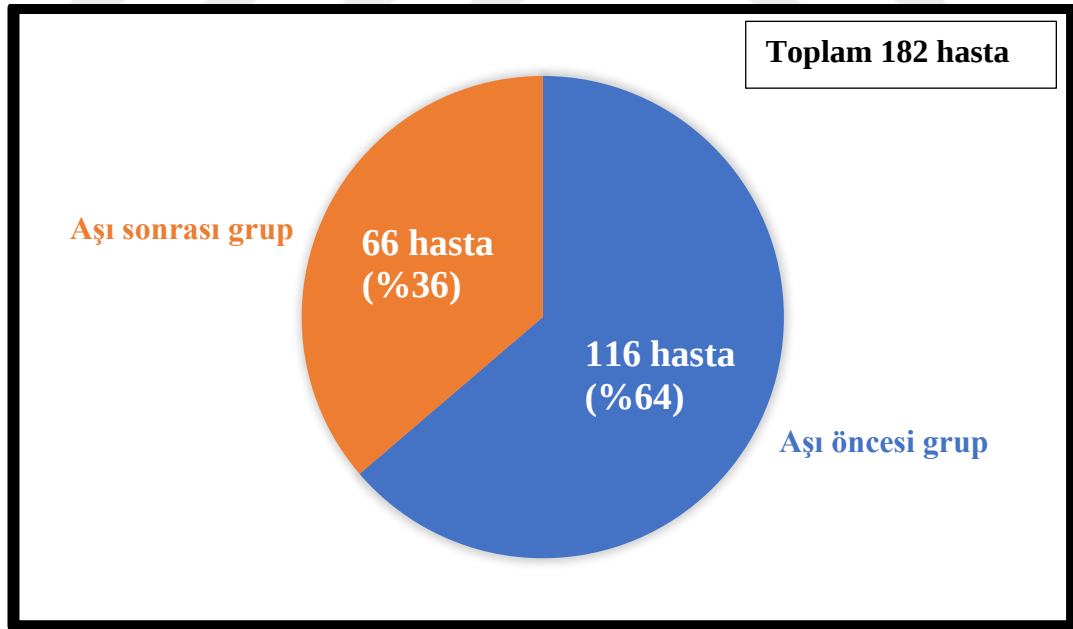
3.6 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) değerleri ile sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki kare testi ve gerekli durumlarda Yates düzeltmesi, Fisher's exact, Fisher Freeman Halton Exact test kullanılmış ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde izlenen, kronik böbrek hastalığı bulunan toplam 182 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen toplam 182 hastaya ait bulgular değerlendirildi. Çalışma gruplarında bulunan 182 hastanın 57'sinde (%31.3) anti-SAR-CoV-2 Spike-1 IgG antikoru pozitif saptandı.

Hastalar, veri toplama dönemlerine göre aşı öncesi ve sonrası dönem olarak tekrar gruplandırıldı. Aşı öncesi grubunda 116 (%64) hasta, aşı sonrası grubunda ise 66 (%36) hasta olacak şekilde çalışma grupları dizayn edildi (Grafik 4). Aşı öncesi grupta SARS-CoV-2 seroprevalansı %24.1 iken aşı sonrası grupta seroprevalans %43.9 olarak tespit edildi, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).



Grafik 4: Çalışma grupları

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 6 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 100'ü (%54.9) erkek, 82'si (%45.1) kız idi. Aşı öncesi grupta 56 (%48.3) erkek, 60 (%51.7) kız hasta bulunurken, aşı sonrası grupta 44 (%66.7) erkek, 22 (%33.3) kız hasta bulunuyordu. Aşı öncesi gruba kıyasla aşı sonrası grupta erkek oranı daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,017$).

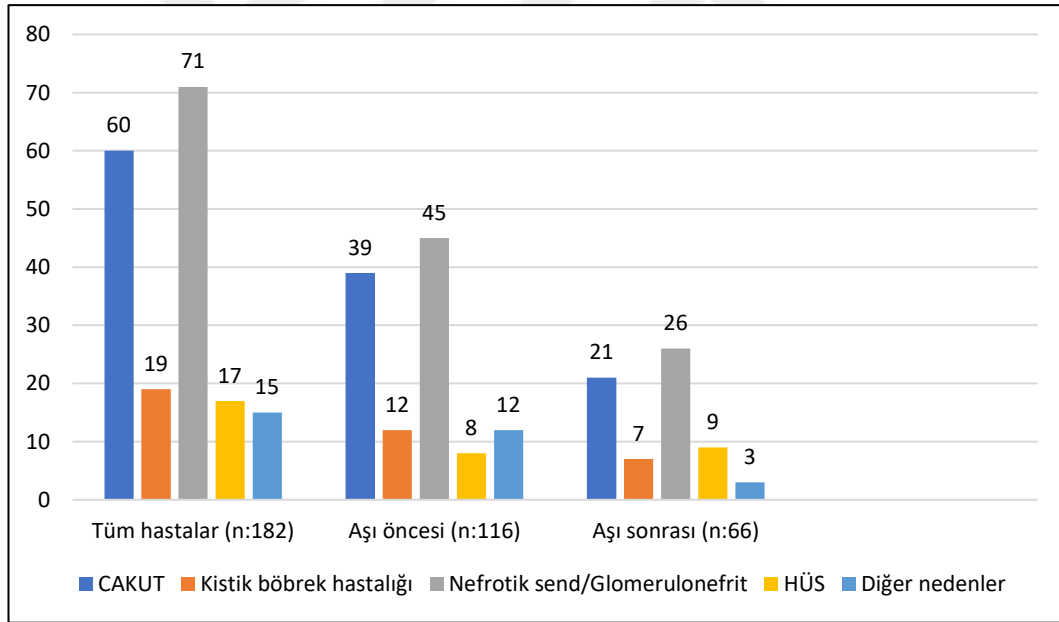
Hastaların ortalama yaş değerleri tüm hastalarda 11 (7-15) yıl, aşı öncesi grupta 14 (10-16) yıl, aşı sonrası grupta 9 (6-11) yıl olarak hesaplanmıştır. Aşı öncesi grubuna göre aşı sonrası grubundaki hastaların yaşları anlamlı olarak daha küçük bulundu ($p<0,001$).

Hastaların ortalama boy uzunluğu değerleri tüm hastalarda 131 (110-154) cm, aşı öncesi grubunda 141,5 (117,5-158,5) cm, aşı sonrası grubunda ise 118 (104-136) cm olarak saptanmıştır. Aşı sonrası grubundaki hastaların boy uzunlukları aşı öncesi grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların ortalama ağırlık değerleri tüm hastalarda 32 (20-49) kg, aşı öncesi grupta 39,5 (23,5-56) kg, aşı sonrası grupta 22 (17-32) kg olarak hesaplanmıştır ve aşı sonrası grubundaki hastaların ağırlıkları aşı öncesi grubundaki hastalara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Hastaların ortalama VKİ değerleri tüm hastalarda 18 (15,6-21,3) kg/m^2 , aşı öncesi grupta 18,45 (16,3-22,3) kg/m^2 , aşı sonrası grupta 17,05 (15-18,9) kg/m^2 olarak hesaplanmıştır ve aşı sonrası gruptaki hastaların VKİ değerleri aşı öncesi gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Hastalar VKİ percentillerine göre 2 gruba ayrıldı. VKİ percentili %95 ve üzeri olanlar "obez", %95'in altında olanlar "obez değil" olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalar içerisinde obez olanların oranı %13,7 (25/182) iken aşı öncesi grupta %14,7 (17/116) , aşı sonrası grupta ise %12,1 (8/66) olarak saptandı ($p=0,800$).

Tüm gruplarda izlem süresi 1-5 yıl arasında olanların oranı %53,3 iken izlem süresi 5 yıldan fazla olan hastaların oranı %46,7 idi. Aşı öncesi grupta izlem süresi 5 yıldan fazla olanların oranı %59,5 iken aşı sonrası grupta bu oran %24,2 idi ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tüm hastalar için primer böbrek hastalığı tanı dağılımına bakıldığında; konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi (CAKUT) bulunanların sayısı 60 (%33), kistik böbrek hastalığı 19 (%10.4), nefrotik sendrom/glomerulonefrit 71(%39), hemolitik üremik sendrom (HÜS) 17 (%9.3), diğer nedenler (alport sendromu, sistinozis, hiperoksalüri) 15 (%8.2) idi. Aşı öncesi ve aşı sonrası gruplarındaki hastaların primer böbrek hastalığı tanı dağılımları benzerdi ($p=0.432$). Hastaların primer böbrek tanı dağılımı Grafik 5’te özetlenmiştir.



Grafik 5: Hastaların primer böbrek hastalığı tanılarının gruplara göre dağılımı

Tüm hastalar mevcut böbrek fonksiyonlarına göre 2 farklı şekilde sınıflandırılarak değerlendirildi. Hastalar böbrek fonksiyonlarına göre 4 gruba (böbrek nakli, HD/PD, kompanse KBH ve normal GFR) ayrılarak sınıflandırıldığında; tüm hastalar içerisinde böbrek nakli olan hasta sayısı 99

(%54.4), hemodiyaliz veya periton diyalizine (HD/PD) giren hasta sayısı 18 (%9.9), kompanse KBH olan hasta sayısı 41 (%22.5), normal GFR'si olan hasta sayısı 24 (%13.2) şeklindeydi. Aşın öncesi ve aşı sonrası dönemlerindeki dağılımına göre bakıldığında; Aşı öncesi dönemdeki hastalarda böbrek nakli olan hasta oranı %61.2, HD/PD oranı %10.3, kompanse KBH oranı %23.3, normal GFR'si olan hasta oranı %5.2 iken, aşı sonrası döneminde böbrek nakli oranı %42.4, HD/PD oranı %9.1, kompanse KBH %21.2, normal GFR'si olan hasta oranı %27.3 olarak tespit edilmiş ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Farkın kaynaklandığı değişkenleri ayırt edebilmek için ileri analizler yapılmıştır. Yapılan Bonferoni düzeltmesi sonucunda aşı öncesi grupta böbrek nakilli hasta oranının, aşı sonrası grupta ise normal GFR'si olan hasta oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p<0,001$).

Hastalar böbrek fonksiyonlarına göre 3 gruba (HD/PD, böbrek nakli ve kompanse KBH/normal GFR) ayrılarak sınıflandırıldığında; tüm hastalar içerisinde hemodiyaliz veya periton diyalizine (HD/PD) giren hasta sayısı 18 (%9.9), böbrek nakli olan hasta sayısı 99 (%54.4), kompanse KBH/normal GFR'si olan hasta sayısı 65 (%35.7) olarak tespit edilmiştir. Aşı öncesi ve aşı sonrası dönemlerine göre dağılımlarına bakıldığında; aşı öncesi grubunda HD/PD oranı %10.3, böbrek nakli oranı %61.2, kompanse KBH veya normal GFR'si olan hasta oranı %28.4 iken, aşı sonrası grubunda HD/PD oranı %9.1, böbrek nakli oranı %42.4, kompanse KBH veya normal GFR'si olan hasta oranı %48.5 olarak saptanmış ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Farkın kaynaklandığı değişkenleri ayırt edebilmek için ileri analizler yapılmıştır. Yapılan Bonferoni düzeltmesi sonucunda aşı öncesi grupta böbrek nakilli hasta oranının, aşı sonrası grubunda ise kompanse KBH/normal GFR'si olan hasta oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p=0,023$).

Hastaların kullanmakta olduğu tedavi rejimleri analiz edildiğinde; tüm hastalar içerisinde immünsüpressan tedavi alan hasta sayısı 134 (%73.6) idi. İmmünsüpressif hasta oranlarının gruplara dağılımı benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak da fark yoktu (%72.4 ve %75.8, $p=0.751$).

Tüm hastalar arasında (n:182) steroid kullanan hasta sayısı 106 (%58.2) iken, bu hastalardan sadece 7 hasta (%6.6) yüksek doz steroid (>20mg/gün) kullanıyordu. Yüksek doz steroid kullanan hastaların hepsi aşı sonrası grubundaydı. Aşı öncesi grupta steroid kullanan 67 hastanın tamamı düşük doz steroid (<20mg/gün) kullanıyordu. Gruplar arasında yüksek doz steroid kullanımı ile ilgili bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

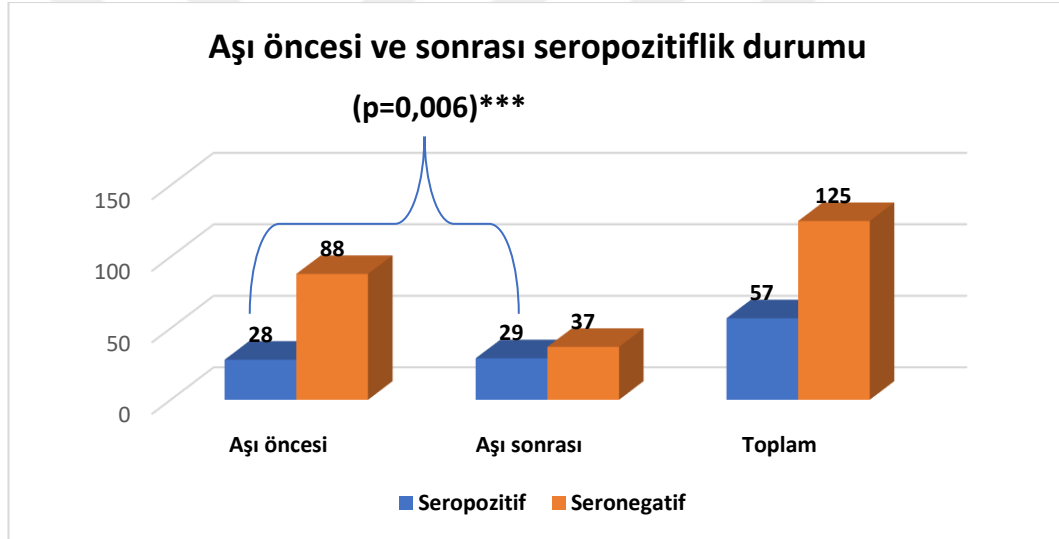
Hastaların kullandığı diğer immünsupressif tedavi rejimleri analiz edildiğinde; tüm hastalarda kalsinörin inhibitörü (CNI) (tacrolimus/siklosporin-A (CSA)) kullanım oranı %86.6, anti-metabolit (azatioprin(AZA)/mikofenolat mofetil(MMF)) kullanım oranı %71.7, mTOR inhibitörü (everolimus/sirolimus) kullanım oranı %3.1, diğer immünsupressan (eculizumab/leflunomid) kullanım oranı %17.3 olarak tespit edildi. Aşı öncesi grubunda AZA/MMF kullanan hasta oranı %79 idi, aşı sonrası grubunda ise bu oran daha düşük olup %58.7 şeklindeydi ve aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,025). Aşı öncesi grubunda CNI kullanım oranı %91.4, mTOR inh. kullanım oranı %3, diğer immünsupressifleri kullanım oranı %12 idi. Aşı sonrası grubunda ise CNI kullanım oranı %78.3, mTOR inh. kullanım oranı %1, diğer immünsupressifleri kullanım oranı %10'du. İki grupta CNI (p=0.070), mTOR (p=0.999) ve diğer immünsupressif tedavi (0.455) rejimleri kullanan hastalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tüm hastaların (n:182) %15.4'ü çalışma sürecinde rejeksiyon, böbrek nakli veya pimer hastalık atağı nedenlerinden herhangi biri sebebiyle ağır immünsüpresyona maruz kalmıştı. Aşı öncesi grupta ağır immünsüpresyona maruz kalan hasta oranı %12.1 iken, aşı sonrası grubunda bu oran %21.2 olarak tespit edildi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak ağır immünsüpresyon nedenleri analiz edildiğinde; aşı öncesi grupta rejeksiyon nedeniyle ağır immünsüpresyon alan hasta oranı (%78.6) yüksek iken, aşı sonrası grupta ise böbrek nakli nedeniyle ağır immünsüpresyon alan hasta oranı (%71.4) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,003).

Hastalardaki eşlik eden komorbidite durumları incelendiğinde en sık eşlik eden komorbid hastalık hipertansiyon, en sık kullanılan antihipertansif ACE

inhibitörü olarak saptandı. Hipertansiyon oranı tüm hastalarda %35,2, aşı öncesi grupta %41,4, aşı sonrası grupta %24,2 olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,030$). Diğer komorbid durumlar (primer akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, primer immün yetmezlik ve diğer ek hastalık) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Seropozitivite oranı tüm hastalar ($n:182$) içerisinde %31,3, aşı öncesi dönemde %24,1, aşı sonrası dönemde ise %43,9 olarak bulundu. Aşı sonrası dönemde seropozitifliğin yüksek oluşu istatistiksel olarak da anlamlıydı. ($p=0,006$) (Grafik 6).



Grafik 6: Aşı öncesi ve sonrası gruplarda seropozitiflik durumu

Hastalarda obezite varlığı ($p=0,800$), primer böbrek hastalığı tanısı ($p=0,432$), immünsüpresyon varlığı ($p=0,751$), immünsüpresiflerden anti-metabolit tedavi dışındaki diğer immünsüpresif tedavi rejimleri ($p>0,05$), çalışma sürecinde ağır immünsüpresyona maruz kalma durumu ($p=0,153$), hipertansiyon dışında eşlik eden komorbid durumlar ve kullanılan ilaçlar ($p>0,05$) ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Tüm hastalarda aşı dönemine göre demografik ve klinik özellikler

Tüm hastalar	Toplam (n=182)	Aşı öncesi (n=116)	Aşı sonrası (n=66)	p
Cinsiyet, erkek	100 (54,9)	56 (48,3)	44 (66,7)	0,017
Yaş (yıl)	11 (7-15)	14 (10-16)	9 (6-11)	<0,001
Boy (cm)	131 ±SD	141,5 ±SD	118 ±SD	<0,001
Tartı (kg)	32 (20-49)	39,5 (23,5-56)	22 (17-32)	<0,001
VKİ (kg/m ²)	18 ±SD	18,45 ±SD	17,05 ±SD	0,001
VKİ grupları				
Obez	25 (13,7)	17 (14,7)	8 (12,1)	0,800
Obez değil	157 (86,3)	99 (85,3)	58 (87,9)	
Hasta izlem süresi				
1-5 yıl	97 (53,3)	47 (40,5)	50 (75,8)	<0,001
>5 yıl	85 (46,7)	69 (59,5)	16 (24,2)	
Primer böbrek hastalığı				
CAKUT	60 (33)	39 (33,6)	21 (31,8)	0,432
Kistik böbrek hastalığı	19 (10,4)	12 (10,3)	7 (10,6)	
Nefrotik sendrom/glomerülonefrit	71 (39)	45 (38,8)	26 (39,4)	
HÜS	17 (9,3)	8 (6,9)	9 (13,6)	
Diğer nedenler	15 (8,2)	12 (10,3)	3 (4,5)	
Böbrek fonksiyonu-1				
Normal GFR	24 (13,2)	6 (5,2)a	18 (27,3)b	<0,001
Kompanse KBH	41 (22,5)	27 (23,3)a	14 (21,2)a	
HD/PD	18 (9,9)	12 (10,3)a	6 (9,1)a	
Böbrek nakli	99 (54,4)	71 (61,2)a	28 (42,4)b	
Böbrek fonksiyonu-2				
HD/PD	18 (9,9)	12 (10,3)a	6 (9,1)a	0,023
Böbrek nakli	99 (54,4)	71 (61,2)a	28 (42,4)b	
Diğer (kompanse KBY/Normal BFT)	65 (35,7)	33 (28,4)a	32 (48,5)b	
İmmüsupresyon varlığı	134 (73,6)	84 (72,4)	50 (75,8)	0,751
Steroid, yüksek doz(n=106/67/39)	7 (6,6)	0 (0)	7 (17,9)	0,001
Diğer immüsp. Tedavi rejimi	(n=127)	(n=81)	(n=46)	
CNI (Tacro/CSA)	110 (86,6)	74 (91,4)	36 (78,3)	0,070
Anti-Met (AZA/MMF)	91 (71,7)	64 (79)	27 (58,7)	0,025
mTOR	4 (3,1)	3 (3,7)	1 (2,2)	0,999
inh. (everolimus/sirolimus)				
Diğer (eculizumab/leflunomid)	22 (17,3)	12 (14,8)	10 (21,7)	0,455
Çalışma sürecinde ağır is alımı	28 (15,4)	14 (12,1)	14 (21,2)	0,153
Ağır immüsupresana maruziyet nedeni	(n=28)	(n=14)	(n=14)	
Rejeksiyon	14 (50)	11 (78,6)a	3 (21,4)b	0,003
Böbrek nakli	12 (42,9)	2 (14,3)a	10 (71,4)b	
Primer hastalık atağı	2 (7,1)	1 (7,1)a	1 (7,1)a	
Eşlik eden komorbid durumlar				
Hipertansiyon	64 (35,2)	48 (41,4)	16 (24,2)	0,030
ACE kullanımı	54 (29,7)	40 (34,5)	14 (21,2)	0,086
ARB kullanımı	16 (8,8)	12 (10,3)	4 (6,1)	0,478
Ca kanal blokörü	44 (24,2)	31 (26,7)	13 (19,7)	0,376
Pirmer akciğer hastalığı	2 (1,1)	2 (1,7)	0 (0)	0,535
Konjenital kalp hastalığı	7 (3,8)	6 (5,2)	1 (1,5)	0,425
Primer im. yet. sendromları	4 (2,2)	4 (3,4)	0 (0)	0,298
Diğer ek hastalıklar	40 (22)	24 (20,7)	16 (24,2)	0,711
Serolojik durum				
Seropozitif	57 (31,3)	28 (24,1)	29 (43,9)	0,006
Seronegatif	125 (68,7)	88 (75,9)	37 (56,1)	

Sonuçlar kategorik değişkenlerde n(%), sayısal değişkenlerde medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

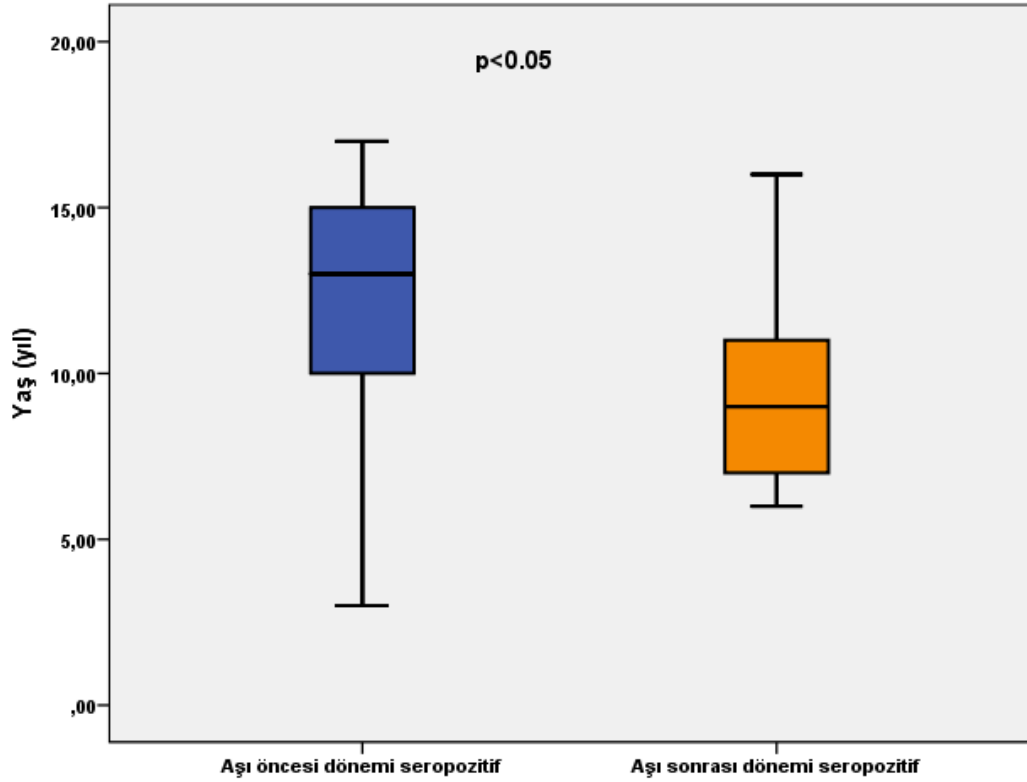
Pearson Ki kare, Fisher's Exact, Yates düzeltmesi, Fisher Freeman Halton Exact test, post hoc Bonferroni düzeltmesi, Mann Whitney U test. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

4.2 Seropozitif Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tüm hastalar içerisinde (n:182) seropozitif olan hasta sayısı 57 (%31.3) olarak tespit edildi. Aşı öncesi dönemde 28 seropozitif hasta (%24.1) tespit edilirken, aşı sonrası dönemde 29 seropozitif hasta (%43.9) saptandı. Aşı öncesi ve aşı sonrası gruplarındaki seropozitif hastalar demografik ve klinik özellikler bakımından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 7’de özetlenmiştir.

Seropozitif 57 hastanın 35’i (%61.4) erkekti. Aşı öncesi grubundaki seropozitif erkek sayısı 17 (%60.7) iken, aşı sonrası grubunda 18 (%62.1) seropozitif erkek bulunuyordu ($p=0,999$).

Tüm seropozitif hastaların ortalanca yaş değeri 11 (9-13) yıl, aşı öncesi grubundaki seropozitif olan hastaların ortalanca yaş değeri 13 (10-15) yıl, aşı sonrası grubundaki seropozitif hastaların ortalanca yaş değeri 9 (7-11) yıl olarak saptandı. Aşı öncesi grubundaki seropozitif hastaların yaşları anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$) (Grafik 7).



Grafik 7: Aşı öncesi grubundaki seropozitif hastalar ile aşı sonrası grubundaki seropozitif hastaların yaş dağılımı

Seropozitif olan tüm hastaların ortanca boy uzunlukları 130 (114,5-148) cm, aşı öncesi grupta 140,5 (123-159) cm, aşı sonrası grupta 126 (110-136) cm olarak hesaplanmıştır. Aşı öncesi gruptaki hastaların boy uzunlukları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,034$).

Seropozitif olan tüm hastaların ortanca ağırlıkları 32 (21-48) kg, aşı öncesi grupta 41 (28-60) kg, aşı sonrası grupta 25 (19-32) kg olarak hesaplanmıştır. Aşı öncesi gruptaki hastaların ağırlıkları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$).

Seropozitif olan tüm hastaların ortanca VKİ değerleri 17,3 (15,6-20,9) kg/m^2 , aşı öncesi grupta 18,3 (16-23,85) kg/m^2 , aşı sonrası grupta 16,8 (15,3-18,2) kg/m^2 olarak hesaplandı. Aşı öncesi gruptaki hastaların VKİ değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,017$). Aşı öncesi dönemde seropozitif olan hastalarda obezite oranı %21.4'tü, aşı sonrası grupta ise seropozitif hastalarda obezite oranı %3.4 olup daha düşüktü. Ancak aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu ($p=0.052$).

Seropozitif hastaların izlem süreleri analiz edildiğinde; aşı öncesi dönemde izlem süresi 5 yıldan fazla olan hasta oranı (%60.7) daha yüksek iken, aşı sonrası dönemde izlem süresi 1-5 yıl arasında olan hasta oranı (%65.5) daha yüksekti. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.086$).

Aşı öncesi dönemde seropozitif hastalar ile aşı sonrası dönemde seropozitif hastaların primer böbrek hastalığı dağılımları benzerdi, primer böbrek hastalığı ile aşı öncesi ve sonrası dönemdeki seropozitivite arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p=0.754$).

Tüm hastalar böbrek fonksiyonlarına göre önce 4 gruba (normal GFR, kompanse KBH, HD/PD, böbrek nakli) sonra 3 gruba (HD/PD, böbrek nakli, kompanse KBH/normal GFR) ayrılarak değerlendirildi. Ancak her iki sınıflandırmada da böbrek fonksiyonları ile aşı öncesi ve aşı sonrası dönemdeki seropozitivite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p=0.186$ ve

p=0.106). Aşı öncesi dönemde seropozitif hastalarda böbrek nakli oranı %64.3'tü, yüksekti ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu.

Seropozitiflik; diyalize giren hastalarda (HD/PD) %38.8, renal tx hastalarında %30.3, KBH olanlarda %30.7 olarak saptandı (p=0.725).

Gruplardaki seropozitif hastaların immünsupresif tedavileri analiz edildi. Aşı öncesi dönemde ve aşı sonrası dönemde seropozitif hastalarda immünsüpresyon varlığı oranları benzerdi (%71.4 ve %72.4), aralarında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki saptanmadı (p=0.999). Aşı öncesi dönemde seropozitif olan hastaların hiçbiri yüksek doz steroid kullanmıyordu. Aşı sonrası dönemde ise yüksek doz steroid alan 7 hastadan sadece 1 hasta seropozitif ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.471). Diğer immünsupresif tedaviler incelendiğinde; hem aşı öncesi seropozitiflerde hem de aşı sonrası seropozitiflerde en çok CNI'leri (%90 ve %80, p=0.661), ikinci sıklıkta ise antimetabolit'ler (%75 ve %55, p=0.320) kullanılıyordu. Kullanılan immünsüpresif tedaviler ile gruplardaki seropozitiflik arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Aşı öncesi dönemdeki seropozitif 28 hastadan sadece 3 hasta (%10.7) çalışma sürecinde ağır immünsüpresyona maruz kalırken, aşı sonrası dönemde seropozitif olan 29 hastadan sadece 4 hasta (%13.8) ağır immünsüpresyona maruz kalmıştı. Ağır immünsüpresyona maruz kalma ile aşı öncesi ve sonrası dönemdeki seropozitivite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p=0.999).

Seropozitif hastaların eşlik eden komorbid durumları analiz edildi. Tüm seropozitif (n:57) hastalarda en sık eşlik eden komorbid hastalık hipertansiyondu (%26.3). Aşı öncesi ve aşı sonrası gruplarda bulunan seropozitif hastalarda en sık eşlik eden komorbid durum yine hipertansiyon olarak bulundu (%28.6 ve %24.1 , p=0.937). Hastaların sahip olduğu ek komorbid durum ile aşı öncesi ve sonrası dönemdeki seropozitiflik arasında anlamlı ilişki bulunmuyordu (p>0.005).

Seropozitif hastalarda diğer demografik ve klinik özellikler ile aşı öncesi ve aşı sonrası dönemleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7: Seropozitif hastalarda aşı dönemine göre demografik ve klinik özellikler

Seropozitif hastalar	Toplam (n=57)	Aşı öncesi (n=28)	Aşı sonrası (n=29)	p
Cinsiyet, erkek	35 (61,4)	17 (60,7)	18 (62,1)	0,999
Yaş (yıl)	11 (9-13)	13 (10-15)	9 (7-11)	0,002
Boy (cm)	130 ±SD	140,5 ±SD	126 ±SD	0,034
Tartı (kg)	32 (21-48)	41 (28-60)	25 (19-32)	0,003
VKİ (kg/m ²)	17,3 ±SD	18,3 ±SD	16,8 ±SD	0,017
VKİ grupları				
Obez	7 (12,3)	6 (21,4)	1 (3,4)	0,052
Obez değil	50 (87,7)	22 (78,6)	28 (96,6)	
Hasta izlem süresi				
1-5 yıl	30 (52,6)	11 (39,3)	19 (65,5)	0,086
>5 yıl	27 (47,4)	17 (60,7)	10 (34,5)	
Primer böbrek hastalığı				
CAKUT	15 (26,3)	7 (25)	8 (27,6)	0,754
Kistik böbrek hastalığı	7 (12,3)	3 (10,7)	4 (13,8)	
Nefrotik sendrom/glomerülonefrit	23 (40,4)	11 (39,3)	12 (41,4)	
HÜS	7 (12,3)	3 (10,7)	4 (13,8)	
Diğer nedenler	5 (8,8)	4 (14,3)	1 (3,4)	
Böbrek fonksiyonu-1				
Normal GFR	9 (15,8)	2 (7,1)	7 (24,1)	0,186
Kompanse KBH	11 (19,3)	4 (14,3)	7 (24,1)	
HD/PD	7 (12,3)	4 (14,3)	3 (10,3)	
Böbrek nakli	30 (52,6)	18 (64,3)	12 (41,4)	
Böbrek fonksiyonu-2				
HD/PD	7 (12,3)	4 (14,3)	3 (10,3)	0,106
Böbrek nakli	30 (52,6)	18 (64,3)	12 (41,4)	
Diğer (kompanse KBY/Normal BFT)	20 (35,1)	6 (21,4)	14 (48,3)	
İmmüsupresyon varlığı	41 (71,9)	20 (71,4)	21 (72,4)	0,999
Steroid, yüksek doz (34/18/16)	1 (2,9)	0 (0)	1 (6,2)	0,471
Diğer is. Tedavi rejimi	(n=40)	(n=20)	(n=20)	
CNI (Tacro/CSA)	34 (85)	18 (90)	16 (80)	0,661
Anti-Met (AZA/MMF)	26 (65)	15 (75)	11 (55)	0,320
mTOR inh. (everolimus/sirolimus)	1 (2,5)	1 (5)	0 (0)	0,999
Diğer (eculizumab/leflunomid)	9 (22,5)	5 (25)	4 (20)	0,999
Çalışma sürecinde ağır is alımı	7 (12,3)	3 (10,7)	4 (13,8)	0,999
Ağır immüsupresana maruziyet nedeni				
Rejeksiyon	4 (57,1)	3 (100)	1 (25)	0,143
Böbrek nakli	3 (42,9)	0 (0)	3 (75)	
Eşlik eden komorbid durumlar				
Hipertansiyon	15 (26,3)	8 (28,6)	7 (24,1)	0,937
ACE kullanımı	11 (19,3)	6 (21,4)	5 (17,2)	0,948
ARB kullanımı	2 (3,5)	1 (3,6)	1 (3,4)	0,999
Ca kanal blokörü	10 (17,5)	5 (17,9)	5 (17,2)	0,999
Pirmer akciğer hastalığı	1 (1,8)	1 (3,6)	0 (0)	0,491
Konjenital kalp hastalığı	4 (7)	3 (10,7)	1 (3,4)	0,352
Diğer ek hastalıklar	15 (26,3)	7 (25)	8 (27,6)	0,999

Sonuçlar kategorik değişkenlerde n(%), sayısal değişkenlerde medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

Pearson Ki kare, Fisher's Exact, Yates düzeltmesi, Fisher Freeman Halton Exact test, post hoc Bonferroni düzeltmesi, Mann Whitney U test.

4.3 Seropozitif ve Seronegatif Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 182 hastanın 57'si (%31.3) seropozitif, 125'i (%68.7) seronegatif. Seropozitif hastaların %61,4'ü, seronegatif hastaların ise %52'si erkekti ($p=0,237$). Ortanca yaş hem seropozitif hastalarda hem de seronegatif hastalarda 11 yıl olarak hesaplandı ($p=0,389$). Boy, tartı, VKİ gibi antropometrik ölçümler seropozitif ve seronegatif hastalarda benzer bulundu ($p>0,05$). Hasta izlem süresi ($p=0,903$), primer böbrek hastalığı tanısı ($p=0,696$), böbrek fonksiyonları ($p>0,05$), immünsüpresyon varlığı ($p=0,865$), yüksek doz steroid kullanım oranları ($p=0,425$), tedavi rejimleri ($p>0,05$), ağır immünsüpresyona maruz kalma ($p=0,574$), eşlik eden komorbid durumlar ve kullanılan ilaçlar ($p>0,05$) ile seropozitif veya seronegatif olma arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 8: Seropozitif ve seronegatif hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tüm hastalar	Toplam(n=182)	Seropozitif(n=57)	Seronegatif(n=125)	p
Cinsiyet, erkek	100 (54,9)	35 (61,4)	65 (52)	0,237
Yaş (yıl)	11 (7-15)	11 (9-13)	11 (7-16)	0,389
Boy (cm)	131 ±SD	130 ±SD	133 ±SD	0,833
Tartı (kg)	32 (20-49)	32 (21-48)	32 (19-50)	0,856
VKİ (kg/m ²)	18 ±SD	17,3 ±SD	18,3 ±SD	0,330
VKİ grupları				
Obez	25 (13,7)	7 (12,3)	18 (14,4)	0,878
Obez değil	157 (86,3)	50 (87,7)	107 (85,6)	
Hasta izlem süresi				
1-5 yıl	97 (53,3)	30 (52,6)	67 (53,6)	0,903
>5 yıl	85 (46,7)	27 (47,4)	58 (46,4)	
Primer böbrek hastalığı				
CAKUT	60 (33)	15 (26,3)	45 (36)	0,696
Kistik böbrek hastalığı	19 (10,4)	7 (12,3)	12 (9,6)	
Nefrotik sendrom/glomerülo nefrit	71 (39)	23 (40,4)	48 (38,4)	
HÜS	17 (9,3)	7 (12,3)	10 (8)	
Diğer nedenler	15 (8,2)	5 (8,8)	10 (8)	
Böbrek fonksiyonu-1				
Normal GFR	24 (13,2)	9 (15,8)	15 (12)	0,720
Kompanse KBH	41 (22,5)	11 (19,3)	30 (24)	
HD/PD	18 (9,9)	7 (12,3)	11 (8,8)	
Böbrek nakli	99 (54,4)	30 (52,6)	69 (55,2)	
Böbrek fonksiyonu-2				
HD/PD	18 (9,9)	7 (12,3)	11 (8,8)	0,765
Böbrek nakli	99 (54,4)	30 (52,6)	69 (55,2)	
Diğer (kompanse KBY/Normal BFT)	65 (35,7)	20 (35,1)	45 (36)	
İmmünsupresyon varlığı	134 (73,6)	41 (71,9)	93 (74,4)	0,865
Steroid, yüksek doz(106/34/42)	7 (6,6)	1 (2,9)	6 (8,3)	0,425
Diğer is. Tedavi rejimi	(n=127)	(n=40)	(n=87)	
CNI (Tacro/CSA)	110 (86,6)	34 (85)	76 (87,4)	0,935
Anti-Met (AZA/MMF)	91 (71,7)	26 (65)	65 (74,7)	0,360
Mtor inh. (everolimus/sirolimus)	4 (3,1)	1 (2,5)	3 (3,4)	0,999
Diğer (eculizumab/leflunomid)	22 (17,3)	9 (22,5)	13 (14,9)	0,428
Çalışma sürecinde ağır is alımı	28 (15,4)	7 (12,3)	21 (16,8)	0,574
Ağır immünsupresana maruziyet nedeni				
Rejeksiyon	14 (50)	4 (57,1)	10 (47,6)	0,999
Böbrek nakli	12 (42,9)	3 (42,9)	9 (42,9)	
Primer hastalık atağı	2 (7,1)	0 (0)	2 (9,5)	
Eşlik eden komorbid durumlar				
Hipertansiyon	64 (35,2)	15 (26,3)	49 (39,2)	0,128
ACE kullanımı	54 (29,7)	11 (19,3)	43 (34,4)	0,058
ARB kullanımı	16 (8,8)	2 (3,5)	14 (11,2)	0,156
Ca kanal blokörü	44 (24,2)	10 (17,5)	34 (27,2)	0,221
Pirmer akciğer hastalığı	2 (1,1)	1 (1,8)	1 (0,8)	0,529
Konjenital kalp hastalığı	7 (3,8)	4 (7)	3 (2,4)	0,208
Primer im. yet. sendromları	4 (2,2)	0 (0)	4 (3,2)	0,311
Diğer ek hastalıklar	40 (22)	15 (26,3)	25 (20)	0,446

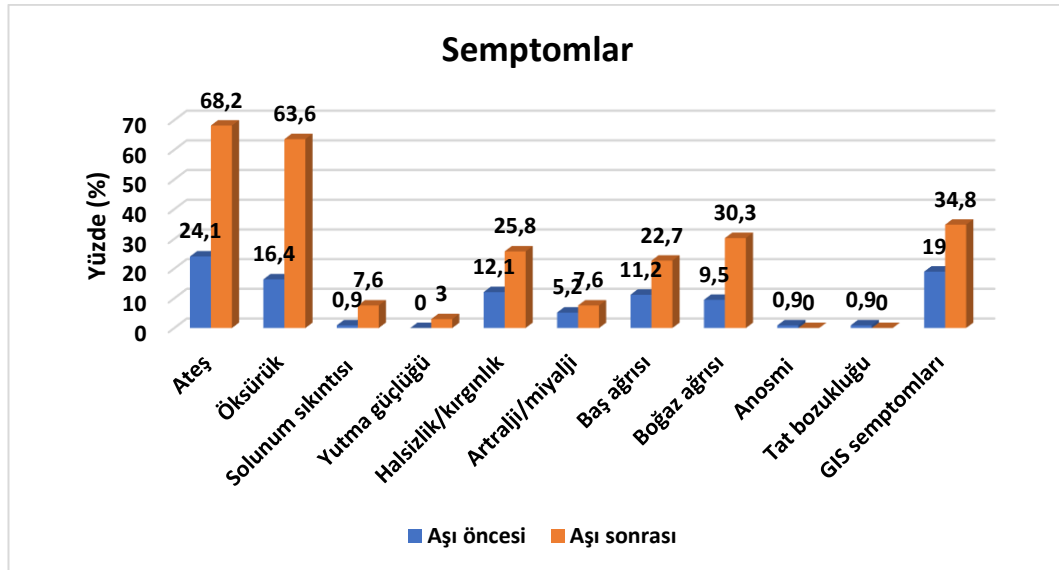
Sonuçlar kategorik değişkenlerde n(%), sayısal değişkenlerde medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi, post hoc Bonferroni düzeltmesi, Mann Whitney U test.

4.4 Aşı Öncesi ve Aşı Sonrası Dönemdeki Hastaların COVID-19 Semptomları ve Bulaş Açısından Risk Faktörleri

Tüm hastalarda (n:182) son 6 ay içerisinde COVID-19 ile uyumlu semptom tarif eden hasta sayısı 126 (%69.2) iken, semptom bildirmeyen hasta sayısı 56 (%30.8) olarak saptandı. Aşı öncesi grupta semptomatik hasta oranı %54.3, iken, aşı sonrası grupta %95.5 olarak tespit edildi. Aşı sonrası grupta semptomatik hasta oranının daha yüksek olması istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,001$).

Tüm hastalar içerisinde en sık semptomlar sırasıyla ateş (%40.1), öksürük (%33.5) ve GIS semptomu (%24.7) olarak tespit edildi. Aşı öncesi grupta en sık semptomlar sırasıyla ateş (%24.1), GIS semptomu (%19) ve öksürük (%16.4). Aşı sonrası grupta ise en sık semptomlar sırasıyla ateş (%68.2), öksürük (%63.6) ve GIS semptomu (%34.8) idi. Ateş ($p<0.001$), öksürük ($p<0.001$), solunum sıkıntısı ($p=0.024$), halsizlik/kırgınlık ($p=0.031$), boğaz ağrısı ($p<0.001$), GIS semptomları ($p=0.017$) gibi semptomlar aşı sonrası grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tat ve koku bozukluğu gibi semptomlar aşı öncesi grupta sadece bir hastada görülürken aşı sonrası grupta hiçbir hastada bu semptomlar yoktu (Grafik 8).



Grafik 8: Aşı öncesi ve sonrası gruplarındaki hastaların semptom dağılımı

Tüm hastaların pandemi döneminde COVID-19 bulaşı açısından maruz kaldıkları riskli durumlar analiz edildi. Her iki grupta da hastaların çoğunluğu kalabalık şehir merkezinde ikamet ediyordu (%62.1 ve %62.1, $p=0,999$). Her iki grupta da hastaların son 6 ay içerisinde seyahat etme öyküleri vardı ve bu oranlar benzer olup yüksekti (%70.7 ve %72.7 , $p=0.903$). Toplu taşıma kullanma (%34.5 ve %54.5, $p=0,008$), kalabalık ortamda bulunma (otel, düğün vb..) (%13.8 ve %60.8, $p<0.001$) aşı sonrası grupta anlamlı olarak daha yüksekti. İzolasyon kurallarına (maske takma, el yıkama, sosyal mesafe) dikkat etme (%90.5 ve %59.1 , $p<0.001$) ve evde kalma kuralına uyma (%74.1 ve %57.6 , $p=0.021$) aşı sonrası grupta anlamlı olarak daha düşüktü. COVID-19 hastası ile temas öyküsü (%16.4 ve %45.5 , $p<0.001$) ve COVID-19 hastalarının bakıldığı sağlık merkezlerine (hastane, sağlık ocağı, tıp merkezi vb) başvuru (%8.6 ve %66.7) aşı sonrası grupta anlamlı olarak daha fazlaydı. Aynı evde COVID-19 tanısı alan birey varlığı (%12.1 ve %18.2 , $p=0.361$) aşı sonrası grupta daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların aşı öncesi ve sonrası dönemlerine göre COVID-19 semptomları ve bulaş açısından risk faktörleri

Tüm hastalar	Aşı öncesi (n=116)	Aşı sonrası (n=66)	p
COVID-19 ile uyumlu semptomu olan	63 (54,3)	63 (95,5)	<0,001
Semptomlar			
Ateş	28 (24,1)	45 (68,2)	<0,001
Öksürük	19 (16,4)	42 (63,6)	<0,001
Solunum sıkıntısı	1 (0,9)	5 (7,6)	0,024
Yutma güçlüğü	0 (0)	2 (3)	0,130
Halsizlik/kırgınlık	14 (12,1)	17 (25,8)	0,031
Artralji/miyalji	6 (5,2)	5 (7,6)	0,741
Baş ağrısı	13 (11,2)	15 (22,7)	0,063
Boğaz ağrısı	11 (9,5)	20 (30,3)	0,001
Anosmi	1 (0,9)	0 (0)	0,999
Tat bozukluğu	1 (0,9)	0 (0)	0,999
GIS semptomları	22 (19,0)	23 (34,8)	0,017
Diğer semptomlar	12 (10,3)	3 (4,5)	0,277
COVID-19 bulaşması açısından risk faktörleri			
Yaşanılan Yer			
Şehir merkezi	72 (62,1)	41 (62,1)	0,999
Kırsal kesim	44 (37,9)	25 (37,9)	
Seyahat öyküsü	82 (70,7)	48 (72,7)	0,903
Toplu taşıma kullanımı	40 (34,5)	36 (54,5)	0,008
Kalabalık ortamda bulunma (otel,düğün vb)	16 (13,8)	40 (60,6)	<0,001
İzolasyon kurallarına dikkat etme	105 (90,5)	39 (59,1)	<0,001
Evde kalma kuralına uyma	86 (74,1)	38 (57,6)	0,021
Birinci derece akraba, aynı ev içinde yaşayanlarda veya yakın komşularda COVID-19 varlığı	18 (15,5)	12 (18,2)	0,796
Aynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan birey	14 (12,1)	12 (18,2)	0,361
COVID-19 hastası ile yakın temas	19 (16,4)	30 (45,5)	<0,001
COVID-19 hastalarının bakıldığı sağlık merkezine başvuru	10 (8,6)	44 (66,7)	<0,001

Sonuçlar n(%) ile gösterilmiştir.

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi.

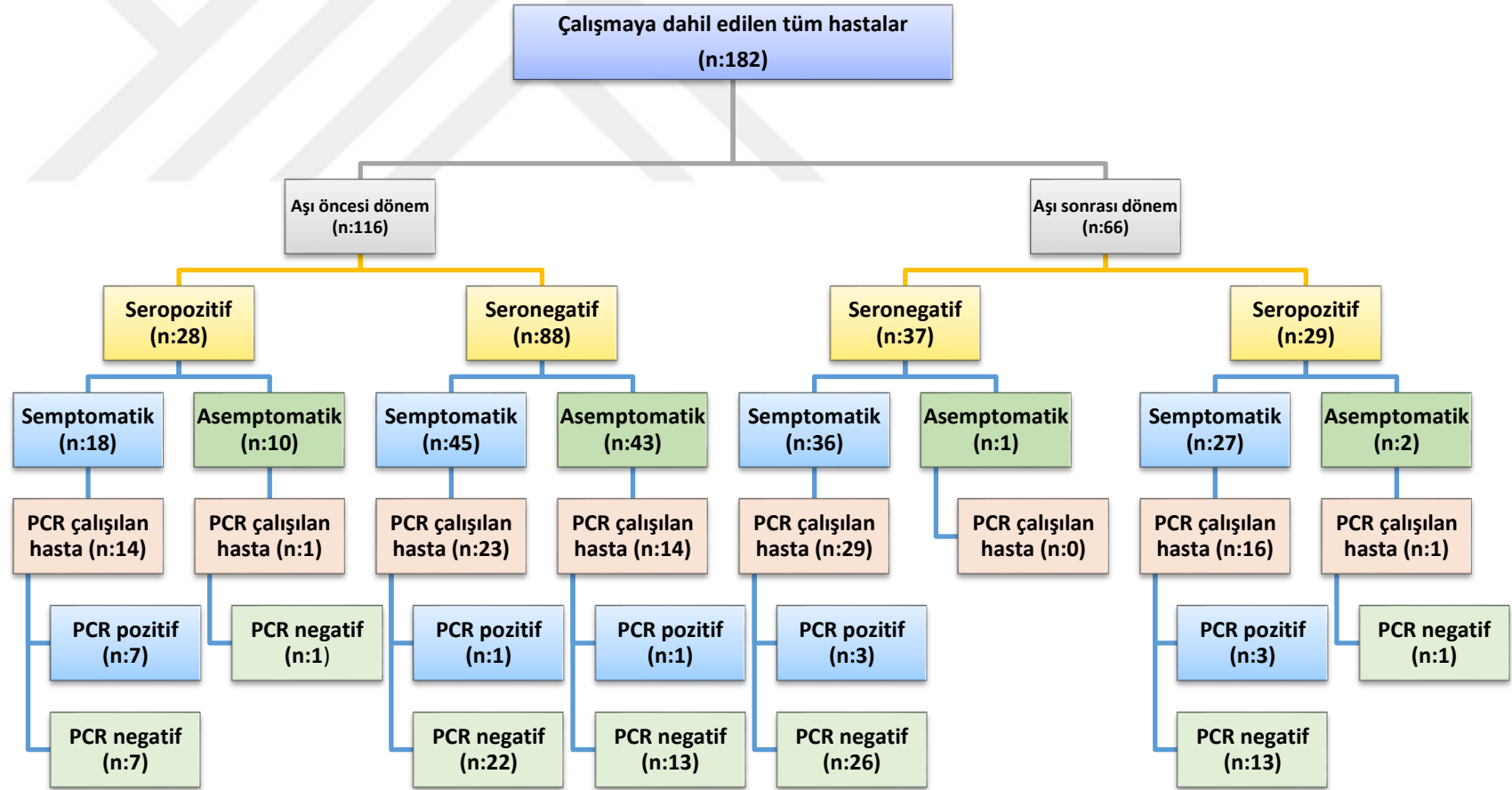
4.5 Aşı Öncesi ve Aşı Sonrası Dönemdeki Seropozitif Hastaların COVID-19 Semptomları ve Bulaş Açısından Risk Faktörleri

Seropozitif hastaların COVID-19 semptomları ve COVID-19 bulaşı açısından maruz kaldıkları riskli durumlar analiz edildi (Tablo 10). Tüm hastalar (n:182) içerisinde COVID-19 ile uyumlu semptom bildiren hasta sayısı 126 (%69) idi. Semptom bildiren 126 hastanın 45'i (%35.7) seropozitif. Geriye kalan 81 (%64.3) hastada anti-SARS-CoV-2 Spike-1 IgG antikorları tespit edilmedi.

Gruplardaki seropozitif hastaların semptomatik olup olmadığı incelendiğinde; aşı öncesi grubundaki seropozitif 28 hastanın 18'i (%64.3) semptomatiktir. Buna karşılık aşı sonrası grubunda bulunan 29 seropozitif hastanın 27'si (%93.1) semptomatiktir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.019$). Aşı öncesi grupta seropozitif olup asemptomatik olan 10 hasta (%35.7) bulunurken, aşı sonrası grupta seropozitif olup asemptomatik olan 2 hasta (%6.9) vardı (Şekil 9).

Gruplardaki seronegatif hastaların semptomatik olup olmadığı analiz edildiğinde ise; aşı öncesi grubundaki seronegatif 88 hastanın 45'i (%51.1) semptomatiktir. Buna karşılık aşı sonrası grupta seronegatif olmalarına rağmen, 37 hastanın 36'sında (%97.3) COVID-19 ile uyumlu olabilecek semptomlar mevcuttu (Şekil 9).

COVID-19 ile uyumlu olabilecek semptomlar irdelendiğinde; aşı öncesi grubundaki seropozitif olgulara kıyasla aşı sonrası grubundaki seropozitif olgularda ateş ve öksürük semptomlarının oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.044$ ve $p=0.011$). Diğer semptomların dağılımı ile aşı öncesi ve aşı sonrası dönemdeki seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki bulunmuyordu.



Şekil 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların seroloji, semptom ve çalışıldıysa PCR durumlarına göre dağılımlarının şematik gösterimi

Gruplardaki seropozitif hastaların COVID-19 bulaşı açısından riskli durumlara maruziyet durumları incelendiğinde; kalabalık ortamlarda bulunma oranı aşı öncesi seropozitif hastalarda %25, aşı sonrası seropozitif hastalarda %79.3'tü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). COVID-19 hastaların bakıldığı sağlık merkezlerine başvurma oranı aşı öncesi seropozitiflerde %21.4, aşı sonrası seropozitiflerde %69'du ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Diğer değişkenler (seyahat öyküsü, toplu taşıma kullanımı, izolasyon kurallarına dikkat etme, evde kalma kuralına uyma) ile aşı öncesi ve aşı sonrası dönemdeki seropozitiflik arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Aynı hane halkı içerisinde COVID-19'lu birey varlığı ile seropozitivite arasındaki ilişki analiz edildiğinde; aşı öncesi grupta bulunan seropozitif 28 hastanın 7'sinde (%25) aynı hane halkı içerisinde COVID-19'lu birey mevcutken, aşı sonrası gruptaki 29 seropozitif hastadan sadece 6 (%20.7) hastada aynı hane içerisinde COVID-19 pozitif birey mevcuttu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.943$).

COVID-19 hastası ile yakın temas durumunun seropozitivite olan ilişkisi incelendiğinde; aşı öncesi grupta seropozitif olan 28 hastanın 10'unda (%35.7) COVID-19 hastası ile yakın temas öyküsü vardı. Bu karşılık aşı sonrası grupta seropozitif olan 29 hastanın 15'inde (%51.7) yakın temas öyküsü vardı. Ancak aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.342$).

Tablo 10: Seropozitif hastaların aşı öncesi ve sonrası dönemlerine göre COVID-19 semptomları ve bulaş açısından risk faktörleri

Seropozitif hastalar	Aşı öncesi (n=28)	Aşı sonrası (n=29)	p
COVID-19 ile uyumlu semptomu olan	18 (64,3)	27 (93,1)	0,019
Semptomlar			
Ateş	8 (28,6)	17 (58,6)	0,044
Öksürük	7 (25)	18 (62,1)	0,011
Solunum sıkıntısı	0 (0)	1 (3,4)	0,999
Yutma güçlüğü	0 (0)	0 (0)	-
Halsizlik/kırgınlık	5 (17,9)	8 (27,6)	0,576
Artralji/miyalji	3 (10,7)	2 (6,9)	0,670
Baş ağrısı	4 (14,3)	9 (31)	0,234
Boğaz ağrısı	4 (14,3)	8 (27,6)	0,365
Anosmi	1 (3,6)	0 (0)	0,491
Tat bozukluğu	1 (3,6)	0 (0)	0,491
GIS semptomları	7 (25)	8 (27,6)	0,999
Diğer semptomlar	4 (14,3)	2 (6,9)	0,423
COVID-19 bulaşması açısından risk faktörleri			
Yaşanılan Yer			
Şehir merkezi	18 (64,3)	14 (48,3)	0,925
Kırsal kesim	10 (35,7)	9 (31)	
Seyahat öyküsü	25 (89,3)	23 (79,3)	0,470
Toplu taşıma kullanımı	11 (39,3)	18 (62,1)	0,146
Kalabalık ortamda bulunma	7 (25)	23 (79,3)	<0,001
İzolasyon kurallarına dikkat etme	23 (82,1)	16 (55,2)	0,057
Evde kalma kuralına uyma	21 (75)	14 (48,3)	0,072
Birinci derece akraba, aynı ev içinde yaşayanlarda veya yakın komşularda COVID-19 varlığı	10 (35,7)	6 (20,7)	0,333
Aynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan birey	7 (25)	6 (20,7)	0,943
COVID-19 hastası ile yakın temas varlığı	10 (35,7)	15 (51,7)	0,342
COVID-19 hastalarının bakıldığı sağlık merkezine başvuru	6 (21,4)	20 (69)	0,001

Sonuçlar n(%) ile gösterilmiştir.

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi.

4.6 COVID-19 Ön Tanısı İle PCR Testi Yapılan Hastaların Serolojik Değerlendirmesi

Çalışma sürecinde hastalara COVID-19 şüphesiyle veya tarama amaçlı herhangi bir nedenle PCR testi yapıp yapılmadığı sorgulandı ve sonuçları analiz edildi. Hastalarımızın nerdeyse yarısına (%53.8, 98/182) COVID-19 şüphesi ile veya tarama amaçlı PCR testi yapılmıştı. Genel PCR pozitiflik oranını (15/98) %15.3 olarak tespit ettik. PCR pozitif olan 15 hastanın 10'u (%66) seropozitif. Diğer 5 hastada ise SARS-CoV-2 antikorlarına rastlamadık. PCR testi negatif olan 83 hastanın 21'inde (%25) ise SARS-CoV-2 antikorları mevcuttu. Aşı öncesi ve aşı sonrası dönemdeki seropozitif hastaların PCR testi ile ilgili özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tüm gruplarda seropozitif olan 57 hastadan 32 (%56) hastaya herhangi bir nedenle PCR testi yapılmıştı. PCR testi yapılan 32 hastanın sadece 10'unun (%31.3) PCR test sonucu pozitif olarak saptanmıştı. Geriye kalan 22 hastanın daha önce yapılan PCR testi negatif olmasına rağmen Anti-SARS-CoV-2 antikorlarına sahip olduğu gösterildi. PCR pozitif (n:15) olan hastaların %66 (n:10)'sı antikor yanıtı geliştirmişti; aşı öncesi grupta seropozitif olan 28 hastadan 15 hastaya PCR testi yapılmıştı. PCR testi yapılan 15 hastadan 7'sinin (%46.7) PCR testi pozitif. Aşı sonrası grupta ise seropozitif olan 29 hastanın 17'sine (%58.6) PCR testi yapılmıştı. Test yapılan 17 hastadan sadece 3'ünün (%17.6) PCR test sonucu pozitif olarak sonuçlanmıştı (Tablo 11) (Şekil 9).

Bununla birlikte diğer analiz sonuçları şu şekildedir, diğer aile bireylerine COVID-19 şüphesiyle PCR testi yapılma oranı aşı öncesi seropozitiflerde %32.1, aşı sonrası seropozitiflerde %41.4 ($p=0,654$); Hastaya daha önce COVID-19 şüphesiyle PCR testi yapılma oranı aşı öncesi seropozitiflerde %50, aşı sonrası seropozitiflerde %31 ($p=0,234$); Hastaya herhangi bir işlem öncesi tarama amaçlı PCR testi yapılma oranı aşı öncesi seropozitiflerde %14.3, aşı sonrası seropozitiflerde %27.6 ($p=0,365$); Hastaya herhangi bir nedenle PCR testi yapılma oranı aşı öncesi seropozitiflerde %53.6, aşı sonrası hastalarda %58.6 ($p=0,907$). Tüm bu testlerin sonuçları ile aşı öncesi ve sonrası dönemdeki seropozitif hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$)

Tablo 11: Seropozitif hastalarda aşı dönemi ile PCR testi arasındaki ilişki

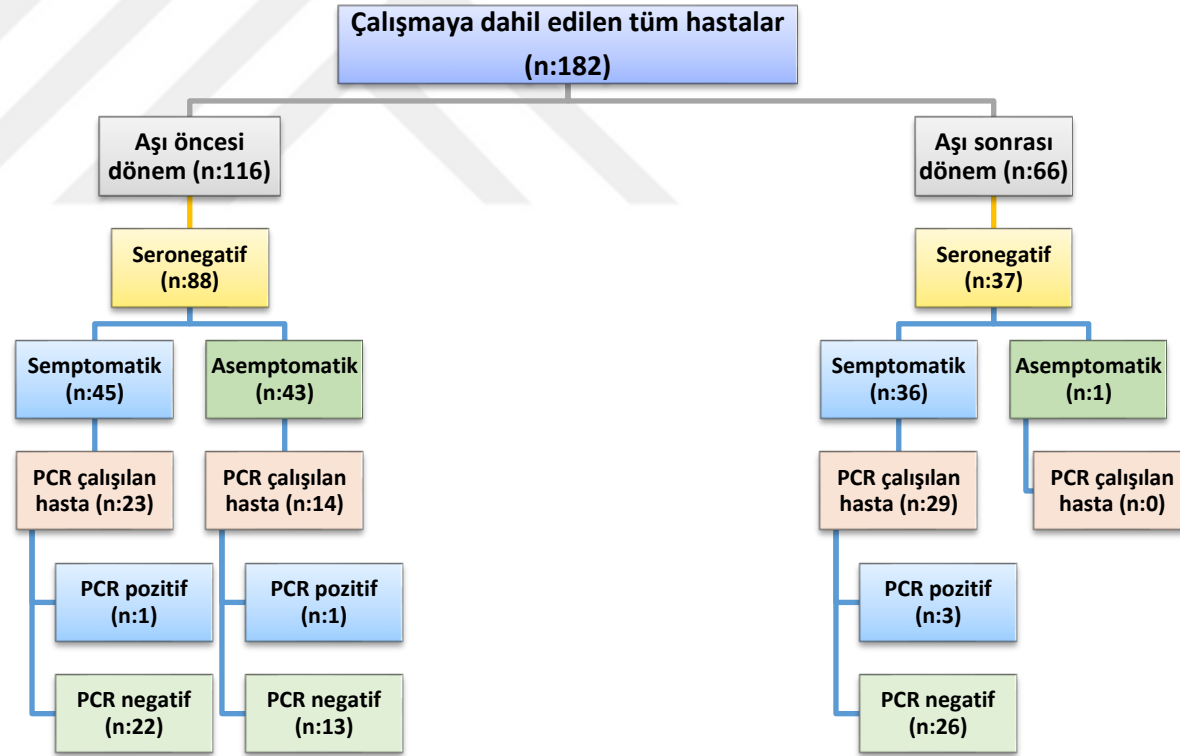
Seropozitif hastalar	Aşı öncesi (n=28)	Aşı sonrası (n=29)	p
Diğer aile bireylerine COVID-19 şüphesiyle PCR testi yapıldı mı?			
Evet	9(32,1)	12(41,4)	0,654
Hayır	19(67,9)	17(58,6)	
Yapıldı ise sonuç	(n=9)	(n=12)	
Pozitif	7(77,8)	6(50)	0,367
Negatif	2(22,2)	6(50)	
Hastaya daha önce COVID-19 şüphesiyle PCR testi yapıldı mı?	(n=28)	(n=29)	
Evet	14(50)	9(31)	0,234
Hayır	14(50)	20(69)	
Yapıldı ise sonuç	(n=14)	(n=9)	
Pozitif	7(50)	2(22,2)	0,371
Negatif	7(50)	7(77,8)	
Hastaya herhangi bir işlem öncesi tarama amaçlı PCR testi yapıldı mı?	(n=28)	(n=29)	
Evet	4(14,3)	8(27,6)	0,365
Hayır	24(85,7)	21(72,4)	
Yapıldı ise sonuç	(n=4)	(n=8)	
Pozitif	0(0)	1(12,5)	0,999
Negatif	4(100)	7(87,5)	
Hastaya herhangi bir nedenle PCR testi yapıldı mı?	(n=28)	(n=29)	
Evet	15(53,6)	17(58,6)	0,907
Hayır	13(46,4)	12(41,4)	
Yapıldı ise sonuç	(n=15)	(n=17)	
Pozitif	7(46,7)	3(17,6)	0,166
Negatif	8(53,3)	14(82,4)	

Sonuçlar n(%) ile gösterilmiştir.

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi.

Tüm hastalar (n:182) içerisinde seronegatif olan hasta sayısı 125 (%68.6) idi. Tüm seronegatif hastalar (n:125) içerisinde COVID-19 ile uyumlu semptom bildiren 81 (%64.8) hasta bulunuyordu. Seronegatif olup semptom bildiren 81 hastanın 52'sine PCR testi yapılmıştı, bunlardan sadece 4 hastanın PCR sonucu pozitif iken, geriye kalan 48 hastanın PCR sonucu negatif olarak sonuçlanmıştı.

Aşı öncesi grupta (n:116) seronegatif olan hasta sayısı 88 (%75.8), aşı sonrası grupta (n:66) ise seronegatif hastaların sayısı 37 (%56) idi. Aşı öncesi grupta seronegatif olan 88 hastanın 45'i (%51) COVID-19 ile uyumlu olan semptom bildirmişti. Bu hastaların 23'üne PCR testi yapılmıştı ve sadece 1 hastanın PCR sonucu pozitif, geriye kalan 22 hastanın PCR sonucu negatifti. Aşı sonrası grupta ise seronegatif olan 37 hastadan uyumlu semptom bildirenlerin sayısı 36 (%97.3) idi. Bu hastalardan 29'una PCR testi uygulanmıştı, 29 hastadan sadece 3 hastanın PCR testi pozitif olarak sonuçlanmıştı. Geriye kalan 26 hastanın PCR sonucu negatifti (Şekil 10).



Şekil 10: Seronegatif hastaların semptom ve çalışıldıysa PCR durumlarına göre dağılımlarının şematik gösterimi

4.7 Hastaların Pandemi Dönemindeki Tedavi ve İzlem Bilgileri

Tablo 12 ile hastaların aşı dönemlerine göre pandemi döneminde son 6 aydaki izlem ve tedavi bilgileri sunulmuştur. Pandemi döneminde (son 6 ay) hastaların rutin poliklinik kontrollerine gelip gelmediği sorgulandığında; tüm hastaların (n:182) %93'ü rutin poliklinik kontrollerine gelmişti. Aşı öncesi dönemdeki hastaların %90.5'i rutin kontrollerini aksatmazken aşı sonrası dönemdeki hastaların ise %97'si rutin kontrolleri için hastaneye başvurmuştu (p=0,185).

Pandemi döneminde (son 6 ay) takip eden doktoru ile iletişim kurmakta zorlanıp zorlanmadığı sorgulandığında; tüm hastaların (n:182) %6'sı iletişim sorunu yaşamıştı. Aşı öncesi dönemde hastaların %7.8'i iletişim sorunu yaşadığını belirtirken, aşı sonrası dönemde ise hastaların %3 iletişim sorunu yaşamıştı (p=0,335). Pandemi döneminde (son 6 ay) kullanıldığı ilacı temin etmede zorluk yaşadığını ifade eden hasta oranı tüm hastalarda içerisinde %3.3 iken, aşı öncesi dönemde %2.6, aşı sonrası dönemde ise %4.5 olarak tespit edildi (p=0,669).

Pandemi döneminde (son 6 ay) akut bir neden ile hastaneye başvurma durumunun olup olmadığı irdelendiğinde; tüm hastalar (n:182) içerisinde 78 hasta (%43) akut bir nedenle hastaneye başvurmuştu. Aşı öncesi dönemde 33 hasta (%28.4) akut bir nedenle hastaneye başvururken, aşı sonrası dönemde 45 hasta (%68.2) başvurmuştu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Akut bir nedenle hastaneye başvuru sebebi incelendiğinde; bildirilen en sık sebepler sırasıyla ateş ve öksürüktü.

Pandemi döneminde (son 6 ay) hastaneye yatış durumunun olup olmadığı incelendiğinde; tüm hastalar (n:182) içerisinde 80 (%44) hastanın hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Aşı öncesi dönemde 47 (%40.5) hastanın hastaneye yatış öyküsü varken aşı sonrası dönemde ise 33 (%50) hastanın hastaneye yatırılma öyküsü mevcuttu (p=0,215). Tüm hastaların hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde en sık nedenler şu şekilde tespit edildi; 10 hasta çeşitli nedenlerle ameliyat olmuş, ameliyat sonrası bakım nedeni ile hastaneye yatırılmıştı. Dokuz böbrek nakli hastası rejeksiyon nedeni ile, 8 hasta primer hastalık atağı nedeni ile, 7 hasta böbrek nakli

nedeni ile, 7 hasta idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile, 6 hasta böbrek fonksiyonlarında bozulma olması nedeni ile, 6 hasta COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile ve 6 hasta gastroenterit nedeni ile hastaneye yatırılmıştı. Geriye kalan, yatış öyküsü bulunan diğer hastalar farklı sebeplerle hastaneye yatırılmıştı.

Hastaneye yatanlarda yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı incelendiğinde; hastaneye yatış öyküsü bulunan 102 hastadan 9'unun (%8.8) yoğun bakıma yatırılma öyküsü mevcuttu. Dört hasta cerrahi operasyon sonrası yoğun bakıma yatırılırken, bir hasta konvülsiyon ve hipertansif kriz nedeni ile, bir hasta kalp yetmezliğine bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile, geriye kalan 3 hasta bronşiolit ve solunum sıkıntısı gibi nedenlerle yoğun bakımda takip edilmişti. Ancak bu 9 hasta farklı sebeplerden dolayı yoğun bakımda takip edilmiş, hiçbirinin COVID-19 enfeksiyonu bağlı yoğun bakıma yatış ihtiyacı olmamıştı.

Hastalara pandemi döneminde (son 6 ay) radyolojik görüntüleme yapıp yapılmadığı sorulduğunda; tüm hastalar (n:182) içerisinde 104 (%57) hastaya radyolojik görüntüleme yapılmıştı. 101 hastaya akciğer grafisi çekilirken 3 hastaya bilgisayarlı akciğer tomografisi çekilmişti. Akciğer grafisi çekilen hastaların dağılım oranları her iki grupta da benzerdi (%96.8 ve %97.6, p=0.999).

Hastalara pandemi döneminde (son 6 ay) kullandığı medikal tedavilerin (immünsupresif) doktor kararı ile ertelenip ertelenmediği sorulduğunda; tüm hastalar içerisinde PCR testi ile COVID-19 tanısı almış 15 hasta bulunuyordu. Bu hastalardan 8'inin immünsupresif tedavilerinde revizyon yapılmıştı. Hangi medikal tedavilerin beklemeye alındığı incelendiğinde; 5 hastanın MMF tedavisi, 2 hastanın eculizumab tedavisi ve 1 hastanın da CSA tedavisi COVID-19 enfeksiyonu esnasında beklemeye alınmıştı. Beklemeye alınan medikal tedaviler en çok 7 gün kadar beklemeye alındıktan sonra doktor kararı ile tekrar başlanılmıştı.

Hastalara pandemi döneminde (son 6 ay) primer hastalığı ile ilgili bir kötüleşme bulgusu gözlenip gözlenmediği sorgulandığında; tüm hastalar (n:182) içerisinde 20 hasta primer hastalığı ile ilgili kötüleşme olduğunu belirtmişti. Bu hastaların aşı öncesi ve aşı sonrası dönemindeki dağılım oranları benzerdi (%11.2

ve %10.6, $p=0.999$). Pandemi döneminde (son 6 ay) hastalığına ait yeni bir yakınma ortaya çıktığını bildiren sadece 1 hasta bulunuyordu.

Pandemi döneminde (son 6 ay) akut bir neden ile hastaneye başvurma oranı dışındaki değişkenler ile aşı dönemi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).



Tablo 12: Hastaların pandemi dönemindeki (son 6 ay) izlem ve tedavi bilgileri

Tüm hastalar	Toplam (n=182)	Aşı öncesi (n=116)	Aşı sonrası (n=66)	p
Değişkenler, n(%)				
Pandemi döneminde rutin poliklinik kontrolleri uyum	169 (92,9)	105 (90,5)	64 (97)	0,185
Pandemi döneminde takip eden doktoru iletişim kurmakta zorlanma	11 (6)	9 (7,8)	2 (3)	0,335
Pandemi döneminde kullanıldığı ilacı temin etmede zorlanma	6 (3,3)	3 (2,6)	3 (4,5)	0,669
Pandemi döneminde akut bir neden ile hastaneye başvuru	78 (42,9)	33 (28,4)	45 (68,2)	<0,001
Pandemi döneminde hastaneye yatış	80 (44)	47 (40,5)	33 (50)	0,215
Hastanede yatanlarda yoğun bakım ihtiyacı	9 (11,3)	4 (8,5)	5 (15,2)	0,571
Radyolojik görüntüleme yapılan	104 (57,1)	63 (54,3)	41 (32,1)	0,306
<i>Radyolojik görüntüleme yöntemi</i>				
PAAC grafisi	101 (97,1)	61 (96,8)	40 (97,6)	0,999
AC tomografisi	3 (2,9)	2 (3,2)	1 (2,4)	
Immunsupressifleri beklemeye alma/stoplama	8 (4,4)	5 (4,3)	3 (4,5)	0,999
<i>Değişiklik yapılan immunsupressifler</i>				
Mikofenolat Mofetil	5	4	1	0,529
Eculizumab (7 gün)	2	1	1	
Siklosporin (CSA) (7 gün)	1	0	1	
<i>İmmunsupressif'in ertelenme süresi</i>				
4 gün	1	1	0	0,867
7 gün	6	3	3	
30 gün	1	1	0	
Hastalığında kötüleşme bulgusu	20 (11)	13 (11,2)	7 (10,6)	0,999
Primer hastalığına ait yeni bir yakınma ortaya çıktı mı?	1 (0,5)	1 (0,9)	0 (0)	0,999

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız Ocak 2021 ve Ocak 2022 dönemlerinde yapılmış olup kronik böbrek hastalığı bulunan (böbrek nakli olan, hemodiyaliz/periton diyalizi uygulanan, Evre 2-5 kronik böbrek hastalığı tanısı olan) çocuk popülasyonunda SARS-CoV-2 seroprevalansını %31.3 olarak tespit ettik. Toplumsal bağışıklamanın henüz başlamadığı aşı öncesi dönemde (Ocak 2021) SARS-CoV-2 seroprevalansı %24.1 iken, toplumsal bağışıklama başladıktan sonra olan aşı sonrası dönemde (Ocak 2022) %43.9'a yükselmiştir ($p<0.05$). Seroprevalanstaki artış, toplumsal bağışıklama ile birlikte toplumun COVID-19 önlemlerine olan uyumunun azalması ve daha bulaştırıcı olan (*omicron*) varyantların etkisi ile ilişkili olabilir.

Pandeminin ilk yılında yapılan çalışmalarda yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha düşük seroprevalansı oranları saptanmıştır. Çocuklarda enfeksiyonun daha hafif seyirli olması, daha düşük antikor titrelerine sahip olmaları, pandeminin ilk yılında sıkı karantina önlemleri, okulların kapalı olması ve aşılama açısından yaşlarının uygun olmaması, çocuklardaki düşük seroprevalans oranları ile ilişkilendirilmiştir (78).

Fransa'da yapılan bir çalışmada; ilk COVID-19 dalgasından sonra hemodiyaliz hastalarında ve bakıcılarında genel olarak düşük bir seroprevalans oranı saptandığı, seroprevalansın 2020 yazı boyunca sabit kaldığı ancak son bahardaki ikinci salgın dalgasından sonra seroprevalans oranlarında artış olduğu bildirmiştir (89). Yüksek riskli grup olarak tanımlanan KBH tanılı çocuk hasta popülasyonu ile ilgili veriler, pandeminin başlarında bu hasta grubunda düşük insidans ve seroprevalans değerlerinin olduğunu göstermektedir (60). Ancak pandeminin ilerleyen dönemlerinde genel popülasyona benzer şekilde bu hasta popülasyonunda hastalık sıklığında artış bildirilmiştir. İtalyan Pediatrik Nefroloji derneği Şubat-Nisan 2020 tarihinde İtalya'da KBH tanısı bulunan 1572 pediatrik hastada SARS-CoV-2 insidansını %0.19 olarak bildirmiştir (13). İspanya Pediatrik Nefroloji derneği, Mart-Nisan 2020 tarihinde İspanya'da KBH tanısı olan pediatrik hastalarda insidansı %0.61 olarak bulmuşlardır (69). Marlais ve ark'ları Mart-Nisan 2020 döneminde böbrek nakli olan çocuk popülasyonunda hastalık insidansını

%0.33 olarak saptamış, o dönemdeki genel popülasyon insidansı ile benzer insidans oranı (%0.31) bulmuşlardır (70). Yine Varnell ve ark.'larının (IROC) Nisan–Eylül 2020 döneminde ABD’de böbrek nakilli çocuk hastalarda SARS-CoV-2 insidansı %0.6 olarak belirlemiş, genel popülasyonda insidansın %4.4 olduğu belirtilmiştir (65). Türkiye’de Canpolat ve ark.'larının pandeminin ilk 9 aylık periyodunda (Nisan–Aralık 2020) yaptıkları çalışmada; diyaliz hastalarında SARS-CoV-2 insidansı %9.3, böbrek nakli hastalarında ise %9.2 olarak bulmuşlardır (12). Al-shami ve ark.'larının Suudi Arabistan’da Temmuz-Eylül 2020 döneminde böbrek nakilli çocuklarla yaptıkları çalışmada SARS-CoV-2 seroprevalansını %11.1 olarak bulmuşlardır (71). Weinbrand-Goichberg ve ark.'larının Aralık 2020–Şubat 2021 periyodunda İsrail’de kronik böbrek hastalığı olan çocuk ve genç yetişkinlerde yaptıkları analizde seroprevalans %27.1 olarak tespit edilmiştir (60). Yılmaz ve ark.'larının Ankara’da (Mart 2020-Ekim 2021) böbrek nakli olan çocuklarda SARS-CoV-2 insidansı %10.7 olarak saptanmıştır (63). Morello ve ark.'larının Aralık 2020–Mayıs 2022 döneminde İtalya’da yaptıkları analizde; idiyopatik nefrotik sendromu (İNS) olan çocuklarda SARS-CoV-2 sıklığı %34.7 olarak bildirilmiştir. Çalışma periyodu dikkate alındığında hastalarımızdaki %31.3’lük SARS-CoV-2 seroprevalansı benzer dönemde Morello ve ark.'larının bulmuş olduğu %34.7’lik SARS-CoV-2 insidansı ile benzerlik göstermektedir (61). Aşı öncesi dönemde (Ocak 2021) tespit ettiğimiz %24.1’lik seroprevalans Weinbrand-Goichberg ve ark.'larının benzer çalışma döneminde (Aralık 2020–Şubat 2021) bulduğu %27.1’lik oranlarla benzerdir (60).

SARS-CoV-2 virüsünün bağışıklıktan kaçabilen ve bulaştırıcılığı daha yüksek olan *delta* ve *omicron* gibi yeni varyantlarının baskın hale gelmesiyle birlikte çocuk popülasyonu dahil olmak üzere global vaka sayılarında ani artışlar bildirilmiştir. *Delta* varyantı Aralık 2020’de tanımlandıktan sonra Aralık 2021’de *omicron* çıkana kadar baskın varyant olarak kalmıştır. Aralık 2021’de tanımlanan *omicron* varyantı ile birlikte çocuklar dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında yeni vaka ve re-enfeksiyonlarda belirgin artışlar bildirilmiştir. ABD’de, çocuklarda ve ergenlerde serokonversiyonların yaklaşık üçte biri, *omicron*’un baskın olduğu Aralık 2021–Şubat 2022 arasında meydana geldiği ve seropozitivite oranlarının %75’lere kadar yükseldiği bildirilmiştir (83). Çalışmamızda, *delta* varyantının

baskın olduğu aşı öncesi dönemde (Ocak 2021) seroprevalans %24.1 iken, özellikle *omicron* baskın olduğu aşı sonrası dönemde (Ocak 2022) hasta seroprevalans %43.9'a yükselmiştir. Seroprevalanstaki bu artış, *omicron* varyantının baskın varyant olduğu, özellikle çocuk vaka sayılarında belirgin artışın olduğu döneme denk gelmektedir. Bulgularımız, Morello ve ark.'larının benzer çalışma döneminde yapmış olduğu çalışmadaki bulguları desteklemekte olup SARS-CoV-2 seroprevalansındaki artış *omicron* varyantının etkisi ile ilişkili olabilir (61). Seroprevalans bulgularımız ayrıca, Filippatos ve ark.'larının seroepidemiyolojik çalışmasındaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Yunanistan'da genel çocuk popülasyonu ile yapılan bu çalışmada; COVID-19 dışında herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan 1312 çocuk arasında seroprevalans %38.6 olarak saptanmış, *delta*'nın baskın olduğu dönemde bakılan seropozitivite oranı %29.7 iken, bu oran *omicron*'un baskın olduğu dönemde %48.5'e yükselmiştir (83).

Gruplardaki seropozitif hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında; her iki grupta cinsiyet ve primer böbrek hastalığı tanı dağılımları benzerdi. Aşı öncesi grubundaki hastaların yaş ortalaması 13 yıl iken, seropozitifliğin daha yüksek bulunduğu aşı sonrası grupta ortalama yaş 9 yıl olup daha küçüktü ($p<0.05$). Ülkemizde Ocak 2022 döneminde çocuk yaş grubu için COVID-19 aşı programı, 12 yaş ve üzeri kişileri kapsıyordu (124). Çalışmamıza aşısız hastalar dahil edildiği için aşı sonrası dönemindeki hastalarda ortalama yaşın 12 yıl'dan küçük olması bu durumdan kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde aşı sonrası gruptaki seropozitif hastaların ortalama boy, kilo ve VKİ değerleri aşı öncesine göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Aşı sonrası grubunda antropometrik ölçümlerin daha düşük olması bu gruptaki yaş ortalamasının daha küçük olmasıyla ilişkilendirildi. Erişkin yaş grubunda yapılan seroprevalans çalışmalarında obez bireylerde daha yüksek SARS-CoV-2 seropozitivite oranları bildirilmiştir (125). Singer ve ark.'ları ise böbrek nakli olan çocuklarda VKİ ile COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamışlardır (67). Çalışmamızda VKİ ile seropozitif veya seronegatif olma arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bulgularımız, erişkin yaş grubu çalışmalarıyla uyumlu olmayıp mevcut farklılık yaş farkı ve hastalarımızın sahip olduğu ek komorbidite ve immunsupresyon durumu ile ilişkili olabilir.

Aşı sonrası grubuna kıyasla aşı öncesi grubunda izlem süresi >5 yıl olanların oranı (%60'a karşı %34) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti ($p>0,05$). Seroprevalansın daha düşük olduğu aşı öncesi grubu, daha eski ve yaş ortalaması daha büyük olan hastalardan oluşuyordu. Aşı öncesi grupta seroprevalansın daha düşük saptanması, bu hastaların enfeksiyonlardan korunma konusunda farkındalıklarının daha iyi olması ile açıklanabilir. Yaşları daha büyük ve daha eski olan hastalar kendilerini pandemi sürecinde daha iyi korumuş olabilirler.

Çalışmamızda seropozitivite oranları, diyaliz hastalarına (%38.8) kıyasla böbrek nakli hastalarında (%30.3) daha düşüktü. Ayrıca Kompanse KBH tanısı olanlarda seropozitivite oranı böbrek nakli ile benzerdi (%30.7) ($p>0.05$). Canpolat ve ark.'ları diyalize giren ve böbrek nakli olan çocuklarda SARS-CoV-2 seropozitifliğini benzer bulmuşlardır (%9.3 ve %9.2) (12). Ancak genel olarak böbrek nakli hastalarında veya herhangi bir sebeple immünsüpresif tedavi alan, bağışıklığı baskılanmış hastalarda seropozitiflik oranları daha düşük olma eğilimindedir (100). Diyaliz ve böbrek nakli hastaları doğaları gereği farklı heterojen gruplar olmasına rağmen, SARS-CoV-2 enfeksiyonu esnasında her iki hastalık grubunda gözlenen immünolojik anormallikler benzerlik göstermektedir. Ancak böbrek nakli hastalarında doğal bağışıklıktaki kusurlar daha belirgin ve antikor yanıtları azalmıştır (88). Pandeminin başlarında erişkin diyaliz ve böbrek nakli hastaları ile ilgili (ERA-EDTA) yapılan bir çalışmada (126); COVID-19 insidansı, diyaliz hastalarında %2.9 , böbrek nakli hastalarında %1.4 olarak bildirilmiştir. Benzer hasta popülasyonunda Fadel ve ark.'larının yaptıkları analizde COVID-19 insidansı, diyaliz hastalarında %16.2 iken böbrek nakli hastalarında %3.5 olarak bildirilmiştir (127). Bulgularımız literatürle uyumludur. Çalışmamızda diyaliz hastalarında seroprevalansın daha yüksek olmasının sebebi; bu hasta grubunun diyaliz ihtiyaçlarından dolayı haftada birkaç kez toplu taşıma kullanarak diyaliz merkezlerine başvurmak zorunda olmaları, çoklu temas ve enfeksiyon maruziyetlerinin daha fazla olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca böbrek nakli hastalarının genel izolasyon kurallarına uydukları, ebeveyn farkındalığının daha iyi olduğu ve enfeksiyonlara karşı daha iyi korundukları teorisi ile açıklanabilir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların (99/182) %54'ü böbrek nakli hastalarından oluşuyordu, ayrıca immünsupressif tedavi alan hasta oranımız (134/182) %73 olup azımsanmayacak düzeydeydi. Çoğu nakil hastamız CNI ve/veya anti-metabolit bazlı bir immünsupressif protokolü alıyordu. İmmünsupressif kullanımının SARS-CoV-2'ye karşı antikor geliştirme ve serokonversiyonu engelleme olasılığı ile birlikte immünsupressiflerin özellikle viral ajanlara karşı bağışıklık tepkisini etkileyebileceği iyi bilinmektedir. Erişkin böbrek nakli popülasyonunda yapılan birçok çalışma, COVID-19 aşısı yapılan hastalarda mikofenolat mofetil kullanımı ile serokonversiyon arasında negatif bir ilişki olduğunu desteklemektedir (64). Magicova ve ark.'ları erişkin böbrek nakli popülasyonunda CNI kullananların kullanmayanlara göre SARS-CoV-2'ye daha yatkın olduğunu bulmuşlardır (101). Morello ve ark.'ları SARS-CoV-2 enfeksiyon oranını, immünsupresyonu olan ve olmayan INS tanıılı çocuklarda benzer bulmuştur (61). Bizim çalışmamızda gruptaki seropozitif hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında; her iki grupta immünsupresyon alan hasta oranı benzerdi (%71 ve %72), çalışma sürecinde ağır immünsupreyona maruz kalan hasta sayısı azdı ve gruplara dağılımı benzerdi (%10.7 ve %13.8). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da aşı öncesi seropozitiflerde böbrek nakli olan hasta oranı (%64'e karşı %41) daha fazlaydı ($p>0.05$). Bu bağlı olarak CNI (%90'a karşı %80) ve anti-metabolit (%75'e karşı %55) tedavi alan hasta oranları aşı öncesi seropozitiflerde daha fazlaydı. Ancak hastaların maruz kaldıkları immünsupresyon ile aşı öncesi ve sonrası dönemdeki seropozitivite arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Weinbrand-Goichberg ve ark.'larının KBH tanısı olan çocuk popülasyonunda yaptığı çalışmada kullanılan immünsupressifler ile seropozitivite arasında bir ilişki bulunamamıştır (60). Çalışmamızda ayrıca seropozitif (n:57) ve seronegatif (n:125) hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, maruz kalınan immünsupresyon, primer böbrek hastalığı ve böbrek fonksiyonu ile seropozitif ve seronegatif hastalar arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamadık ($p>0.05$). Bulgularımız, Weinbrand-Goichberg ve ark.'larının sonuçlarını desteklemektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktadır. Erişkin böbrek nakli hastalarında hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi komorbiditeler şiddetli hastalık kliniği ile ilişkilendirilmiştir. Bu komorbiditeler pediatrik yaş grubunda daha az görülmektedir (128). Rodriguez-Gonzalez ve ark.'larının çocuklarda yaptığı sistematik bir derlemede; kardiyovasküler tutulumu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili bir faktör olarak bulmuşlardır (129). Yine benzer şekilde Fadel ve ark'ları KBH tanısı olan çocuk hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun önceden var olan hipertansiyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (127). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyon (%35.2), en sık kullanılan antihipertansif ACE inhibitörüyü (%30). Hipertansif hasta oranı, aşı öncesi seropozitiflerde daha fazla olmasına rağmen arada belirgin bir fark bulunmuyordu (%28'e karşılık %24, $p>0,05$). Aşı öncesi ve sonrası dönemlerdeki seropozitivite ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Benzer şekilde seropozitif veya seronegatif olma ile hipertansiyon arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). Erişkin diyaliz hastalarında hipertansiyonun yaygın olduğu, prevelansının %90'lara yükseldiği bilinmektedir (130). Fadel ve ark.'larının yaptığı çalışmanın örneklemini nispeten küçük olup COVID-19 tanısı alan hastaların çoğunluğunu diyaliz hastaları oluşturuyordu. Önceden var olan hipertansiyon ile COVID-19 arasında ilişki bu durumdan kaynaklanıyor olabilir. Ancak, KBH tanılı çocuk popülasyonunda önceden var olan hipertansiyon ile COVID-19 yatkınlığı ilişkisinde net bir kanıya varmak için daha geniş çapta çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda enfekte kişi ile yakın temas, kişisel koruyucu tedbirlerin uygulanmaması ve kalabalık ortamlarda bulunma gibi durumlarda bulaş riskinin arttığı bilinmektedir (32). Ayrıca çocukların, çoğunlukla aile içerisinde pozitif bir bireyle temastan sonra enfekte olduğu, ikinci sıklıkta ise hastane gibi kalabalık, sosyal ortamlarda bulunarak virüse maruz kaldıkları bildirilmiştir (48,49). Bizim çalışmamızda, gruplardaki seropozitif hastaların COVID-19 bulaşı açısından riskli durumlara maruziyet durumları incelendiğinde; kalabalık ortamda bulunma (%25'e karşı %79) ve hastane gibi yüksek riskli

merkezlere başvurma oranı (%21'e karşı %69), seropozitivitenin daha yüksek saptandığı aşı sonrası dönemde daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$). Ayrıca toplu taşıma kullanımı (%39'a karşı %62) ve enfekte hasta ile yakın temas (%35'e karşı %51), aşı sonrası dönemde daha yüksekti ($p>0,05$). Bu karşılık seropozitivitenin daha düşük saptandığı aşı öncesi dönemde ise koruyucu tedbirlere (izolasyon kurallarına dikkat etme, evde kalma kuralına uyma) uyum daha yüksekti ($p>0,05$). Seroprevalansın aşı sonrası dönemde daha yüksek bulunması, toplumun aşı geliştirilmesi ile birlikte önleyici tedbirlere daha az uyması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. KBH tanısı olan çocuk popülasyonunda yapılan çalışmalarda COVID-19 bulaşı açısından önemli risk faktörleri arasında enfekte birey ile temas olduğunu bildirilmiştir (60,64). COVID-19'da en önemli stratejik adım aşılama politikaları olsa da kişisel koruyucu tedbirlere uymak, bulaşıcı hastalıkların genelinde olduğu gibi COVID-19 pandemisinde en ucuz ve insancıl uygulama olmuştur (116). Bulgularımız, literatürle uyumlu olup bu kırılgan hasta popülasyonunda SAR-CoV-2 bulaşında önleyici tedbirlere uymanın önemini göstermesi açısından değerlidir.

Semptomatik COVID-19 enfeksiyonu olan çocukların genellikle ateş, öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi diğer mevsimsel solunum yolu viral enfeksiyonlarında da görülen semptomlarla başvurduğu bilinmektedir (53,54). Çalışmamızdaki hastaların (126/182) %69'u COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek semptomlar yaşadığını bildirmişti. Semptom bildiren 126 hastanın 45'i (%35.7) seropozitif. İlginç bir şekilde hem seropozitif hem de seronegatif hastalarda aşı sonrası dönemde semptomatik hasta oranı belirgin olarak daha fazlaydı (%64.3'e karşı %93.1 ve %51'e karşı %97.3, $p<0,05$). Aşı sonrası dönemde semptomatik hastaların daha fazla olmasının muhtemel sebebi; genel olarak toplumun koruyucu önlemlere olan uyumunun azalması, SARS-CoV-2 ve diğer mevsimsel viral solunum yolu virüslerine maruziyetin artmış olması durumu ile açıklanabilir. Çünkü çalışma dönemleri (Ocak 2021 ve Ocak 2022) dikkate alındığında hastaların dahil edildiği süreç, diğer mevsimsel solunum yolu virüslerinin de yaygın olduğu mevsim olan kış mevsimlerine denk geliyordu.

KBH tanılı çocuklarda yapılmış olan çalışmalardaki veriler, bu popülasyonda COVID-19'un genel olarak asemptomatik/hafif hastalık şeklinde seyrettiğini ve nadiren komplikasyon geliştiğini göstermektedir (61,63,66,67). Semptomatik hastalarda bildirilen sık semptomlar; genel çocuk popülasyonunda olduğu gibi ateş ve öksürük olarak bildirilmiştir (59,60,62,65). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızdaki hastaların bildirdiği en sık semptomlar sırasıyla; ateş (%40), öksürük (%33.5)'tü. Üçüncü en sık bildirilen semptom ise GIS semptomu (%24.7) şeklindeydi. Aşı öncesi dönemdeki seropozitiflere kıyasla aşı sonrası seropozitiflerde ateş ve öksürük semptomlarının oranını anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0,05$). *Omicron* ile enfekte çocukların, orijinal tip SARS-CoV-2 ile enfeksiyonu olan çocuklara göre neredeyse iki kat daha fazla ateş ve öksürük semptomu geliştirdiği bildirilmiştir (131). Aşı sonrası dönemdeki hastalarımızın *omicron* baskısı altında kalmış olması muhtemeldir. Ayrıca aşı sonrası seropozitiflerde ateş ve öksürüğün daha yaygın olmasının bir diğer sebebi, SARS-CoV-2 ile birlikte diğer mevsimsel solunum yolu virüsleri ile olan ko-enfeksiyonlar olabilir.

Asemptomatik enfeksiyon oranını %21 olarak saptadık. Aşı öncesi dönemde asemptomatik enfeksiyon %35.7 iken, aşı sonrası dönemde ise %6.9 olarak bulduk. Aşı sonrası dönemde asemptomatik hasta oranının azalmış olması; koruyucu önlemlere uyumun azalması, *omicron* gibi daha bulaşıcı olan varyantlar ve diğer mevsimsel solunum yolu virüslerinin etkisi ilişkili olabilir. COVID-19'da klinik olarak asemptomatik enfeksiyon oranının %33 civarında olduğu tahmin edilmekte (40), bu oranın çocuklarda %50'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir (47). Morello ve ark.'larının İNS hasta popülasyonu ile yaptığı çalışmada asemptomatik enfeksiyon oranı %19.7 olarak bildirirken (61), IROC verileri böbrek nakli olmuş çocuklarda %25 olarak bildirmiştir (65). Weinbrand-Goichberg ve ark.'ları KBH tanılı çocuk popülasyonunda asemptomatik enfeksiyon oranını %37 olarak bildirmişlerdir (60). Asemptomatik enfeksiyon oranlarındaki farklılıklar; çalışma dönemlerinin farklı olması, hasta popülasyonlarının nispeten farklı olması ve gelişmişlik düzeyleri farklı olan ülkelerdeki hastaların sağlık hizmetlerine erişimlerinin ve test stratejilerinin farklı olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca yapılan çoğu çalışmada, sadece semptom gösteren veya temas öyküsü olan

hastaların test edildiği bilinmektedir. Bu durumun, asemptomatik enfeksiyonun gerçek prevalansının olduğundan daha az çıkmasına neden olduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise popülasyonumuzdaki tüm hastalar, semptomatik/asemptomatik bakılmaksızın rutin poliklinik başvuruları esnasında serolojik test'e tâbi tutuldu. Dolayısıyla bu hasta popülasyonunda SARS-CoV-2'nin gerçek etkilerini yansıtmaması bakımından çalışmamız kıymetlidir.

Hastalarımızın nerdeyse yarısına (%53.8, 98/182) COVID-19 şüphesi ile veya tarama amaçlı PCR testi yapılmıştı. Genel PCR pozitiflik oranını (15/98) %15.3 olarak tespit ettik. PCR pozitif olan 15 hastanın 10'u (%66) seropozitif. Diğer 5 hastada ise SARS-CoV-2 antikorlarına rastlamadık. Bu 5 hastanın seronegatif olması; yanlış PCR pozitifliği, antikor gelişmesi için yeterli sürenin henüz geçmemiş olması veya kullanılan immunsupresiflerin etkisi ile antikor yanıtının düşük kalması ile ilişkili olabilir.

Seropozitif olan hastaların (32/57) %56'sına PCR testi yapılmıştı, seropozitiflerde ise PCR pozitiflik oranını (10/32) %31.2 olarak bulduk. PCR yöntemi, SARS-CoV-2 tanısı için altın standart olarak bildirilmiş olsa da yüksek oranda yanlış negatif sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bildirilen pozitif test oranları farklı sürüntü örnekleri için değişiklik göstermiştir. PCR yönteminin performansı; hastalarda enfeksiyonun farklı evresi, uygulayan kişinin becerisi ve kullanılan malzemenin kalitesine bağlı değişkenlik gösterebilmektedir (132). Long ve ark.'ları PCR testi pozitif olan asemptomatik bir grup hastada tanıdan dört hafta sonra %81 oranında SARS-CoV-2 IgG tespit etmişlerdir. Aynı hasta grubunda sekiz hafta sonra ise antikor oranlarının %60'lara düştüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde Azzi ve ark.'ları, erişkin böbrek nakli popülasyonunda PCR pozitif olan hastaların %80'inde SARS-CoV-2 IgG antikorları bulmuşlardır (98). Pozitif PCR testi olan inflamatuvar barsak hastalığı tanılı hasta grubunun %66'sında serokonversiyon geliştiği bildirilmiştir (71). Bizim çalışmamızdaki hastalarda PCR testi ile antikor testi arasında geçen süre tam olarak bilinmiyordu. Ayrıca hastalar, hatırlama usulüne göre PCR sonuçlarını bildirmişlerdi. Dolayısıyla PCR ile seropozitivite arasındaki ilişkiyi tam olarak değerlendirmenin sağlıklı olmayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, COVID-19 tanısı alan tüm hastalarda hafif bir klinik seyir mevcuttu. Hiçbir hastada şiddetli semptomlar görülmemişti. Pandemi döneminde hasta popülasyonumuzun %44'ünün (80/182) çeşitli (ameliyat, rejeksiyon, böbrek nakli, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, COVID-19 gibi) sebeplerden dolayı hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. PCR yöntemi ile COVID-19 tanısı alan 15 hastadan sadece 6 hasta COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. COVID-19 nedeniyle yatırılan bu 6 hastadan hiçbirinin ileri oksijen desteği ve yoğun bakım ihtiyacı olmamıştı. Erişkin verilerinin aksine KBH tanılı çocuk popülasyonunda mevcut raporlar, genel olarak COVID-19 kliniğinin hafif olduğunu göstermektedir (13,60,67,71). Bulgularımız, mevcut literatürün çoğunluğu ile uyumluluk göstermektedir. Ancak Hindistan'da Krishnasamy ve Brezilya'da Vanconcelos ve ark.'larının bildirdikleri raporlar ile tutarlılık göstermemektedir. Bu iki çalışmada; mevcut literatürün aksine KBH tanılı çocukların COVID-19 açısından ciddi morbidite ve mortalite riski altında oldukları bildirilmiş, ülkelerdeki gelişmişlik düzeyi, hastaların sağlık hizmetlerine erişim zamanlaması, sağlık sistemindeki eşitsizlikler ve diğer çevresel faktörlerin bu popülasyonda hastalığın daha ağır seyretmesine ve komplikasyon gelişmesine zemin hazırladığı rapor edilmiştir (59,62). Genel olarak hastalarımızın sosyo-ekonomik durumlarını değerlendirme imkanımız olmadı ancak mevcut hasta popülasyonumuzun Türkiye'nin farklı bölgelerinden gelen, heterojen bir etnik yapıya sahip oldukları söylenebilir.

PCR yöntemi ile COVID-19 tanısı konulan 8 hastanın immünsupressif tedavilerinde değişiklik yapılmıştı; 5 hastanın MMF tedavisi, 2 hastanın eculizumab tedavisi ve bir hastanın da CSA tedavisine ara verilmişti. Ara verilen medikal tedaviler en çok 7 gün kadar ara verildikten sonra doktor kararı ile tekrar başlanılmıştı. İmmünsupressif değişikliği yapılan 8 hastanın 5'inde serokonversiyon gözlemledik ancak MMF kullanan 2 hasta ile eculizumab kullanan bir hastada medikal tedavilere ara verilmesine rağmen SARS-CoV-2 antikorlarına rastlamadık. Pandemi sürecinde böbrek nakli popülasyonu ile ilgili olarak birçok merkez COVID-19'a karşı hem bağışıklık yanıtının geliştirilebilmesi hem de şiddetli hastalık riskini minimize etmek açısından immünsupressiflerin azaltılmasını veya tamamen kesilmesini önermişlerdir (71). Böbrek nakli olan

çocuk hastalarla ilgili bazı çalışmalarda immünsupressiflerin azaltıldığı veya kesildiği rapor edilmiştir (12,65,67,68). Ayrıca bu popülasyonda immünsupressiflerin COVID-19'a karşı faydalı bir etkisinin olabileceğini, şiddetli hastalık açısından ek risk teşkil etmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (71). Böbrek nakli olan çocukların dahil edildiği küçük bir kohort çalışmasında SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda düşük düzeylerde serokonversiyon geliştiği bildirilmiştir (133). Yetişkin böbrek nakli hastaları ile yapılan bir çalışmada 19. ve 23. günler arasında serokonversiyon geliştiği bildirildi (134). Başka bir yetişkin böbrek nakli çalışmasında enfeksiyondan 30 gün sonra serokonversiyon rapor edilmiştir (135). Hartzell ve ark.'ları, 16 yetişkin böbrek nakli hastasında %100 serokonversiyon saptamışlardır (136). Çalışmamızda, PCR tanısı ile antikor testi arasında geçen süre net olarak bilinmediğinden seronegatif olan 3 hastanın serokonvert olup olmayacağı ile ilgili net bir fikir beyan edemiyoruz. Ancak diğer 5 hastamızda serokonversiyon geliştiğini gösterdik. Bulgularımız, bağışıklığı baskılanmış çocuk böbrek nakli hastalarının SARS-CoV-2'ye karşı adaptif bağışıklık tepkileri geliştirebileceğini göstermektedir. Ayrıca, aktif COVID-19 enfeksiyonu bulunan çocuk böbrek nakli hastalarında immünsupressif tedavileri ampirik olarak azaltmanın veya kesmenin gerekli olmayabileceğini görüşünü desteklemektedir.

Araştırmamızın dizaynından dolayı bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır.

- 1- Öncelikle tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının kısıtlı olması gibi nedenlerle ulusal verileri yansıtmamaktadır.
- 2- İkinci olarak, çalışmanın yapıldığı dönemlerde ülkemizde sağlıklı çocuk popülasyonundaki hastalık seroprevalansı bilinmiyordu. Bu nedenle riskli grup olarak nitelendirilen hasta popülasyonumuza ait verileri, sağlıklı çocuk popülasyonu ile karşılaştıramadık.
- 3- Ek olarak, tüm hastalarda PCR testi çalışılmamış olması nedeniyle PCR ve seropozitivite arasındaki ilişkiyi tam olarak yansıtmamaktadır.

Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamızda, kronik böbrek hastalığı gibi ek komorbiditeye sahip özellikli popülasyonda seropozitivite oranları, erişkin aşı programı öncesi ve sonrası dönemde seropozitivite oranlarının karşılaştırılması ve toplumsal korunmanın önemini göstermesi ile ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir.

Araştırma sonucunda elde edilen veriler; COVID-19 pandemisi sürecinde kronik böbrek hastalığı bulunan çocuk popülasyonunda SARS-CoV-2 seroprevalansın giderek arttığını, özellikle daha bulaşıcı varyantlar olan *delta* ve *omicron*'un baskın olmaya başlaması, toplumun koruyucu önlemlere olan uyumunun azalmasıyla birlikte vaka sayılarında ve semptom sıklığında belirgin artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu hasta popülasyonunda; COVID-19 hastalığının genellikle hafif klinik bulgularla seyrettiğini, hastaların diğer klinik özellikleri ve kullandıkları medikal tedaviler ile seropozitivite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüşünü desteklemektedir. Seroprevalans çalışmaları, gelecekteki muhtemel salgın dalgalarını önlemek ve aşılanmanın etkilerini görerek çeşitli stratejiler geliştirmeye olanak sağlamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız, bu kırılgan popülasyon için farklı aşılama stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan COVID-19 pandemi süreci, birçok yönden toplumu hazırlıksız yakalamış, süreç içinde çözümler bulmaya zorunlu kılmıştır. Bu salgın sürecinde elde edilen bilimsel rakamlar ve tecrübeler daha sonra yaşanabilecek olası benzer salgınların yönetilmesinde yol gösterici ve çözümleyici olabilir.

6. SONUÇLAR

COVID-19 pandemisi sürecinde çocuk nefroloji kliniğimizde takipli, kronik böbrek hastalığı bulunan çocukların erişkin COVID-19 aşısı programı öncesi ve sonrası dönemde SARS-CoV-2'ye maruziyet açısından risk durumları, SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığı, semptom ve temas öyküleri incelenmiş, bunların SARS-CoV-2 seroprevalansı ve seropozitivite ile olan ilişkileri analiz edilmiştir. Çalışmamızda ayrıca, hastaların pandemi sürecinde primer hastalıklarında kötüleşme olup olmadığı ve medikal tedavilerde aksaklıklar yaşanıp yaşanmadığı sorgulanmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Çalışmaya KBH tanısı bulunan toplam 182 hasta dahil edildi.
- Aşı öncesi grupta 116 (%64) hasta , aşı sonrası grupta ise 66 (%36) hasta yer aldı. Tüm hastalar (n:182) içerisinde SARS-CoV-2 seroprevalansı %31.3, aşı öncesi grupta %24.1, aşı sonrası grupta ise %43.9 olarak tespit edildi ($p<0,05$).
- Aşı öncesi gruptaki seropozitif hastalara oranla aşı sonrası gruptaki seropozitiflerde ortalama yaş , boy, kilo ve VKİ değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).
- Aşı sonrası seropozitiflere kıyasla aşı öncesi seropozitiflerde izlem süresi >5 yıl olanların oranı (%60'a karşı %34) anlamlı olmasa da daha yüksekti ($p>0,05$).
- SARS-CoV-2 seropozitivite oranları; kompanse KBH/normal GFR (%30.7) ve böbrek nakli hastalarında (%30.3) benzerdi ancak diyalize giren hastalarda (%38.8) daha yüksekti ($p>0.05$).
- Aşı sonrası grubundaki seropozitif hastaların ağır immünsupresyona maruziyetleri istatistiksel anlamlı olmasa da aşı öncesine göre daha yüksekti (%13.8'e karşı %10.7, $p>0.05$).

- Aşı öncesi seropozitiflerde böbrek nakli yapılan hasta oranı (%64) aşı sonrasına göre daha yüksekti (%41) ancak fark istatistiksel anlamlı değildi ($p>0,05$).
- Hem CNI (tacrolimus/CSA) kullanan hasta oranı hem de Anti-metabolit (AZA/MMF) kullanan hasta oranları aşı öncesi seropozitiflere oranla aşı sonrası seropozitiflerde istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksekti (%90'a karşı %80 ve %75'e karşı %55, $p>0,05$).
- Tüm seropozitif (n:57) ve tüm seronegatif (n:125) hastalar karşılaştırıldığında hastaların demografik ve klinik özellikleri ile seronegatif veya seronegatif olma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Tüm hastalarda en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyon (%35.2), en sık kullanılan antihipertansif ACE inhibitörü (%30) olarak bulundu. Hipertansif hasta oranı, aşı öncesi seropozitiflerde daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (%28'e karşılık %24, $p>0,05$).
- Gruplardaki seropozitif hastaların COVID-19 bulaşı açısından riskli durumlara maruziyet durumları incelendiğinde; kalabalık ortamlarda bulunma ve COVID-19 hastalarının bakıldığı sağlık merkezlerine başvurma oranı, aşı sonrası dönemdeki seropozitiflerde istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
- Aşı sonrası seropozitiflerde COVID-19 hastası ile temas öyküsü aşı öncesi seropozitiflere göre daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (%35.7'e karşı %51.7, $p>0,05$).
- Tüm hastalar (n:182) içerisinde COVID-19 ile uyumlu semptom bildiren hasta sayısı 126 (%69) idi. Semptom bildiren 126 hastanın 45'i (%35.7) seropozitifti.
- Aşı öncesi grubundaki seropozitif hastaların %64.3'ü semptom bildirirken aşı sonrası gruptaki seropozitiflerin %93.'i semptomatikti. Aşı öncesi grubundaki

seronegatif hastaların %51.'i semptomatik iken aşı sonrası grupta seronegatif hastaların %97.3'ü semptomatikti ($p<0,05$).

- Tüm hastalarda en sık bildirilen semptomlar sırasıyla ateş (%40.1), öksürük (%33.5) ve GIS semptomu (%24.7) olarak tespit edildi. Semptomatik hasta oranı aşı sonrası grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
- Aşı öncesi grubundaki seropozitif olgulara kıyasla aşı sonrası grubundaki seropozitif olgularda ateş ve öksürük semptomlarının oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
- Asemptomatik enfeksiyon oranı tüm hastalarda %21 olarak tespit edildi. Aşı öncesi dönemde %35.7 iken, aşı sonrası dönemde ise %6.9 olarak bulundu.
- Tüm hastaların 98/182 (%53.8)'ine PCR testi yapılmıştı. PCR testi yapılan 15/98 (%15.3)'inin test sonucu pozitif. PCR pozitif olan 15 hastadan 10 hasta (%66) antikor yanıtı geliştirmişti. Diğer 5 (%33) hastada ise SARS-CoV-2 antikorlarına rastlanmadı.
- Seropozitif olan hastaların (32/57) %56'sına PCR testi yapılmıştı, seropozitiflerde PCR pozitiflik oranı (10/32) %31.3 olarak bulundu.
- Pandemi döneminde (son 6 ay) hastaların %44'ünün (n:80) hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Bunların %7.5'nin (n:6) yatış nedeni COVID-19 enfeksiyonuydu. Hiçbir hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmamıştı.
- COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle 8 hastanın immünsupressif tedavilerinde değişiklik yapılmıştı; 5 hastanın MMF tedavisi, 2 hastanın ecilizumab tedavisi ve 1 hastanın da CSA tedavisine ara verilmişti. Ara verilen tedaviler, ortalama 7 gün içerisinde doktor kararı ile tekrar başlanılmıştı.

7.ÖZET

COVID-19 SALGIN SÜRECİNİN KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

COVID-19 pandemisi, aşılama programlarına ve sağlık kuruluşlarına erişmekte güçlük çekenler başta olmak üzere küresel düzeyde bir krize, ölüm ve sakatlıklara neden olmuştur. Aşılama politikalarına rağmen, bağışıklıktan kaçabilen ve yeni enfeksiyon dalgalarını da beraberinde getiren yeni varyantların (*delta*, *omicron*) ortaya çıkması vaka sayılarında ciddi artışlara neden olmuş, özellikle altta yatan kronik hastalığı bulunan, immün sistemleri defektif, aşısız, yüksek riskli hastalar ile ilgili bir endişe kaynağı oluşturmıştır. Literatürde kronik böbrek hastalığı olan çocuk popülasyonunda COVID-19 seroprevalansı ve seropozitivite ile ilişkili faktörleri inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi sürecinde çocuk nefroloji kliniğinde takipli, kronik böbrek hastalığı bulunan çocukların erişkin COVID-19 aşısı programı öncesi ve sonrası dönemde SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığı, seroprevalansı, virüs'e maruziyet açısından risk durumları, semptom/temas öykülerinin incelenmesi ve bunların SARS-CoV-2 serolojisi ile olan ilişkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18 yaşından küçük, kronik böbrek hastalığı bulunan (böbrek nakilli, HD/PD uygulanan, Evre 2-5 KBH) , COVID-19 aşısı uygulanmamış çocuk hastalar gönüllük esasına göre dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. İlk grup COVID-19 aşılarının henüz yaygın kullanımda olmadığı (01.02.2021–25.03.2021) dönemde, ikinci grup ise COVID-19 aşılarının yaygın kullanımda olduğu (23.12.2021–07.02.2022) dönemde çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri hastane tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. Hastaların rutin poliklinik başvurusu veya hastane yatışı esnasında, COVID-19 pandemi sürecinde karşılaştıkları enfeksiyon maruziyet risklerini değerlendirmek, COVID-19 ile uyumlu olabilecek semptom ve temas durumlarını sorgulamak açısından standart anket formları kullanıldı. Subklinik COVID-19 enfeksiyonu ve seroprevalans tespiti açısından SARS-CoV-2 spike proteininin S1 alanına karşı anti-SARS-CoV-2 IgG antikoruna bir mikrol ELISA kiti ile araştırıldı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

Çalışmaya kronik böbrek hastalığı olan, toplam 182 çocuk ve ergen hasta dahil edildi. İlk grup olan ‘‘COVID-19 aşısı öncesi’’ grubuna 116 hasta, ikinci grup olan ‘‘COVID-19 aşısı sonrası’’ grubuna ise 66 hasta dahil edildi. Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 11 yıl olup %55’i erkekti. Primer böbrek hastalığı tanı dağılımı; CAKUT %33 (n:60), NS/GMN %39 (n:71), kistik böbrek hastalığı %10.4 (19), HÜS %9.3 (n:17), diğer nedenler %8.2 (n:15) şeklindeydi. Hastaların %54’ü (99/182) böbrek nakli, %9.9’u (18/182) HD/PD uygulanan, %35.7’si (65/182) ise kompanse KBH hastalarından oluşuyordu. İmmüsupressif medikal tedavi alan hasta oranı %73’tü (134/182). Hastaların %31.3’ü (57/182) seropozitif, %68.7’si (125/182) ise seronegatif. SARS-CoV-2 seroprevalansı aşı öncesi dönemde %24.1 (28/116), aşı sonrası dönemde ise anlamlı olarak daha yüksek %43.9 (29/66) bulundu ($p<0,05$). Seropozitivite oranları, diyaliz hastalarına (%38.8) kıyasla böbrek nakli hastalarında (%30.3) daha düşüktü. Ayrıca Kompanse KBH tanısı olanlarda seropozitivite oranı böbrek nakli ile benzerdi (%30.7) ($p>0.05$). Hastaların %53.8’ine (98/182) PCR testi yapılmıştı. PCR testi yapılan hastaların sadece %15.3’ünün (15/98) test sonucu pozitif. PCR pozitiflik oranı %66 (10/15) olarak saptandı. Seropozitif/seronegatif farketmeksizin, aşı öncesi döneme kıyasla aşı sonrası dönemde semptomatik hasta oranı daha yüksekti (%95’e karşı %54, $p<0,05$). Bildirilen en sık semptomlar sırasıyla ateş (%40), öksürük (%33) ve GIS semptomu (%25) şeklindeydi. Hastaların büyük çoğunluğu, enfeksiyonu hafif klinik bulgularla geçirmişti. COVID-19 maruziyeti açısından risk oluşturan; toplu taşıma kullanma, kalabalık ortamda bulunma, COVID-19 tanılı hasta ile yakın temas ve COVID-19 hastalarının tedavi edildiği sağlık kuruluşuna başvuru oranları aşı sonrası dönemde anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0,05$), izolasyon kurallarına (maske, sosyal mesafe, el yıkama) ve evde kalma kurallarına uyma oranları aşı öncesi dönemde anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Hastaların primer böbrek tanıları, kullandıkları immüsupressif ilaçlar, ağır immüsupresyona maruz kalma ile seropozitif veya seronegatif olma arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Araştırma sonuçları; COVID-19 pandemisi sürecinde kronik böbrek hastalığı gibi komorbid hastalığı bulunan çocuklarda SARS-CoV-2 seroprevalansının giderek arttığını, özellikle daha bulaşıcı varyantlar olan *delta* ve *omicron*'un baskın olmaya başlaması, toplumun koruyucu önlemlere olan uyumunun azalmasıyla birlikte vaka sayılarında ve semptom sıklığında belirgin artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu hasta popülasyonunda COVID-19 hastalığının genellikle hafif klinik bulgularla seyrettiğini, hastaların diğer klinik özellikleri ve kullandıkları medikal tedaviler ile seropozitivite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüşünü desteklemektedir. Seroprevalans çalışmaları, gelecekteki muhtemel salgın dalgalarını önlemek ve aşılanmanın etkilerini görerek çeşitli stratejiler geliştirmeye olanak sağlamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız, bu kırılgan popülasyon için farklı aşılama stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan COVID-19 pandemi süreci, birçok yönden toplumu hazırlıksız yakalamış, süreç içinde çözümler bulmaya zorunlu kılmıştır. Bu salgın sürecinde elde edilen bilimsel rakamlar ve tecrübeler daha sonra yaşanabilecek olası benzer salgınların yönetilmesinde yol gösterici ve çözümleyici olabilir.

Anahtar sözcükler: Pediatrik nefroloji, kronik böbrek hastalığı, böbrek nakli, COVID-19, SARS-CoV-2, seroprevalans

8.ABSTRACT

EVALUATION OF THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

The COVID-19 pandemic has caused a global crisis, death and disability, especially for those who have difficulty accessing vaccination programs and healthcare facilities. Despite vaccination policies, the emergence of new variants (*delta*, *omicron*) that can evade immunity and bring with it new waves of infection has led to significant increases in the number of cases and a concern especially in patients with underlying chronic diseases, immune systems defective, unvaccinated and high-risk patients. There are few studies in the literature examining the factors associated with COVID-19 seroprevalence and seropositivity in the pediatric population with chronic kidney disease. In this study, it was aimed to analyze the frequency of SARS-CoV-2 infection, seroprevalence, risk status in terms of virus exposure, symptom/contact histories and their relationships with SARS-CoV-2 serology in the before and after COVID-19 vaccination period of children with chronic kidney disease who were monitored at the pediatric nephrology clinic during the COVID-19 pandemic.

Child patients under the age of 18, with chronic kidney disease (kidney transplant, HD/PD, Stage 2-5 CKD), who had not been vaccinated against COVID-19 were included in the study on a voluntary basis. The patients were divided into two groups. The first group was included in the study during the period when COVID-19 vaccines were not in widespread use yet (01.02.2021– 25.03.2021), and the second group during the period when COVID-19 vaccines were in widespread use (23.12.2021–07.02.2022). Demographic and clinical characteristics of the patients were obtained by retrospective examination of hospital medical records. Standard questionnaire forms were used to assess the infection exposure risks that patients encountered during the COVID-19 pandemic process during routine outpatient clinic admission or hospital admission, to question symptoms and contact situations that may be compatible with COVID-19. The anti-SARS-CoV-2 IgG antibody against the S1 domain of the SARS-CoV-2 spike protein was investigated

with a micro ELISA kit in terms of subclinical COVID-19 infection and seroprevalence detection.

A total of 182 children and adolescent patients with chronic kidney disease were included in the study. 116 patients were included in the first group, the 'pre-COVID-19 vaccine' group, and 66 patients were included in the second group, the 'post-COVID-19 vaccine' group. The average age of the patients in the study was 11 years and 55% were male. Primary kidney disease diagnosis distribution was as FOLLOWS; CAKUT 33% (n:60), NS/GMN 39% (n:71), cystic kidney disease 10.4% (19), HUS 9.3% (n:17), other causes 8.2% (n:15). 54% (99/182) of the patients were kidney transplant recipients, 9.9% (18/182) underwent HD/PD, 35.7% (65/182) were compensated CKD patients. The proportion of patients receiving immunosuppressive medical treatment was 73% (134/182). 31.3% (57/182) of the patients were seropositive and 68.7% (125/182) were seronegative. SARS-CoV-2 seroprevalance was found to be 24.1% (28/116) in the pre-vaccine period and significantly higher 43.9% (29/66) in the post-vaccine period ($p<0.05$). Seropositivity rates were lower in kidney transplant recipients (30.3%) compared to dialysis patients (38.8%). In addition, the seropositivity rate was similar to kidney transplantation recipients in those diagnosed with compensated CKD (30.7%) ($p>0.05$). PCR test was performed to 53.8% (98/182) of the patients. Only 15.3% (15/98) of the patients who underwent PCR testing had positive test results. The PCR positivity rate was found to be 66% (10/15). Regardless of seropositive/seronegative, the rate of symptomatic patients was higher in the post-vaccination period compared to the pre-vaccination period (95% vs. 54%, $p<0.05$). The most common symptoms reported were fever (40%), cough (33%) and GI symptoms (25%), respectively. Most of the patients had the infection with mild clinical findings. The risk factors for COVID-19 exposure were; using public transportation, being in a crowded environment, close contact with a patient diagnosed with COVID-19, and admission rates to a health facility where COVID-19 patients were treated were significantly higher in the post-vaccination period ($p<0.05$). In contrast, the rates of compliance with the isolation rules (mask, social distance, hand washing) and staying at home rules were significantly higher in the pre-vaccination period ($p<0.05$). No significant correlation was found between the

patients' primary kidney diagnosis, the immunosuppressive drugs they used, exposure to severe immunosuppression, and being seropositive or seronegative.

Our research results shows that SARS-CoV-2 seroprevalence has gradually increased in children with comorbid diseases such as chronic kidney disease during the COVID-19 pandemic process, and there has been a significant increase in the number of cases, especially with the new variants *delta* and *omicron* becoming dominant and protective measures decreased. Our results are also related to this patient population; It shows that COVID-19 disease usually progresses with mild clinical findings, and there is no significant relationship between seropositivity and other clinical features of the patients and the medical treatments they use. Seroprevalence studies allow us to develop various strategies to prevent possible future epidemic waves and to see the effects of vaccination. The scientific figures and experiences obtained during this epidemic process can be guiding and resolving in the management of similar epidemics that may occur later. The COVID-19 pandemic process, which emerged unexpectedly, caught society unprepared in many ways and forced it to find solutions in the process. The scientific figures and experiences obtained during this epidemic process can be guiding and resolving in the management of possible similar outbreaks that may occur later.

Key Words: Pediatric nephrology, chronic kidney diseases, kidney transplantation, COVID-19, SARS-CoV-2, seroprevalence

9.KAYNAKLAR

1. Park SE. Epidemiology, Virology, and Clinical Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Pediatr Infect Vaccine*. 2020;27 (1):1. Doi:10.14776/piv.2020.27.e9
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395 (10224): 565–74. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med Orig*. 2020;2020;382:1708-20. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Şeker M, Özer A, Tosun Z, Korkut C, Doğrul M. COVID-19 KÜRESEL SALGIN DEĞERLENDİRME RAPORU. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. Ankara; Haziran 2020.
5. Alshami A, Attas R Al, Azzam A, Mohammed A, Al-quhaidan N. Detection of SARS-CoV-2 antibodies in pediatric kidney transplant patients. *BMC Nephrol*. 2021;1–7. Doi: 10.1186/s12882-021-02325-x
6. El-Shabasy RM, Nayel MA, Taher MM, Abdelmonem R, Shoueir KR, Kenawy ER. Three waves changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic. *Int J Biol Macromol*. 2022;204 (January):161–8. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.118

7. Aleem A, Akbar Samad A, Slender A. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) - StatPearls NCBI Bookshelf [Internet] Erişim tarihi: 25.09.2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
8. Guidelines T. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.2019;2019:54.<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> Erişim Tarihi: 16.01.2022
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun 1;145 (6). Doi: 10.1542/peds.2020-0702
10. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39 (5):355–68. Doi: 10.1097/INF.0000000000002660
11. Dawood FS; Porucznik CA. Incidence Rates, Household Infection Risk and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults in Utah and New York City. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Oct;19 (10):1033–4./ Doi: 10.1097/00006454-200010000-00032
12. Canpolat N, Yıldırım ZY, Yıldız N, Tařdemir M, Gökner N, Evrengöl H, et al. COVID-19 in pediatric patients undergoing chronic dialysis and kidney transplantation. *Eur J Pediatr*. 2022;181 (1):117–23. Doi: 10.1007/s00431-021-04191-z

13. Mastrangelo A, Morello W, Vidal E, Guzzo I, Petruzzelli LA, Benetti E, et al. Impact of covid-19 pandemic in children with CKD or immunosuppression. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(3):449–51. Doi: 10.2215/CJN.13120820
14. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus : Host-Pathogen Interaction. Annu Rev Microbiol. 2019;529–60. Doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759
15. Lippi G, Mattiuzzi C, Henry BM. Updated picture of SARS-CoV-2 variants and mutations. gruyter, Mini Rev. 2022;9 (1):11–7. Doi: 10.1515/dx-2021-0149
16. Moraes-vieira PM, Zaksas V. A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review , Part 1 : Intracellular overdrive for SARS-CoV-2 infection. Eur J Hum Genet. 2022;30 (March):889–98. Doi: 10.1038/s41431-022-01108-8
17. Bilimsel Danışma Kurulu T.C.Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. 2020;19 (Aralık). Erişim tarihi: 20 Aralık 2021
18. World Health Organization (WHO). Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022. <https://covid19.who.int/> Erişim tarihi: 14.01.2022
19. Elena C, Perdiguero B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2 / COVID-19. Vaccines Rev. 2021;9:243. Doi: 10.3390/vaccines9030243
20. TC Sağlık Bakanlığı. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. "<https://covid19.saglik.gov.tr>" Erişim Tarihi: 11.09.2022

21. Karbuz A, Akkoc G, Demirdag TB, Ciftoglu DY. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr*. 2021;9 (May). Doi: 10.3389/fped.2021.631547
22. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance-United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2
23. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC). COVID-19 vaka sayısı ve ölüm oranlarının yaş grubuna göre dağılımı <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>. [Internet] Erişim Tarihi: 09.09.2022.
24. Yuefei Jin, Haiyan Yang WJ. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *MDPI-Viruses Rev*. 2020;12 (372):1–17. Doi: 10.3390/v12040372
25. Rahman S, Teresa M, Montero V, Rowe K, Jr FK, Rahman S, et al. Epidemiology , pathogenesis , clinical presentations , diagnosis and treatment of COVID-19 : a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14 (5):601–22. Doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
26. Lot M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *ELSEVIER-Clinica Chimica Acta journal*. 2020;(January):254–66. Doi: 10.1016/j.cca.2020.05.044
27. Klompas M, Pilgrim H, Medicine P. Airborne Transmission of SARS-CoV2 Theoretical Considerations and Available Evidence. *Jama Netw*. 2022;02215. Doi: 10.7326/L20-0175
28. Sharma A, Farouk IA, Lal SK. COVID-19 : A Review on the Novel Coronavirus Disease. *MDPI-Viruses*. 2021;1–25. Doi: 10.3390/v13020202

29. Rajapakse N, Dixit D. Paediatrics and International Child Health Human and novel coronavirus infections in children : a review. *Paediatr Int Child Health*. 2021;41 (1):36–55. Doi: 10.1080/20469047.2020.1781356
30. Wang W, Lu R, Wu, Tan W,Xu Y HK. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*. 2022;323 (18):1843–4. Doi:10.1001/jama.2020.1585
31. Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019 : a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; (January). Doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049
32. İşsever H, İşsever T, Öztan G. COVID-19 Epidemiyolojisi (Epidemiology of COVID-19) Derleme. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*. 2020;1–13. Doi: 10.26650/JARHS2020-S1-0001
33. Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Biosynthesis, Structure, Function, and Antigenicity: Implications for the Design of Spike-Based Vaccine Immunogens. *Front Immunol*. 2020;11 (October):1–12. Doi: 10.3389/fimmu.2020.576622
34. Shahgolzari M, Yavari A, Arjeini Y, Mohammad S. Immunopathology and Immunopathogenesis of COVID-19 , what we know and what we should learn. *ELSELVIER*. 2020;(January). Doi: 10.1016/j.genrep.2021.101417
35. Merad M, Catherine A FS. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Since - Spec Sect COVID-19*. 2022;1127 (March):1122–7. Doi:10.1126/science.abm8108

36. Viljoen IM, James W, Gordon S, Pepper MS. SARS-CoV-2 Variants , Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol.* 2022;12(January):1–21. Doi:10.3389/fimmu.2021.809244
37. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants, Naming Variants [Internet]. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Siteye Erişim Tarihi 27.09.2022.
38. GISAID. Overview of Variants in Countries Covariants, enabled data by GISAID Site Erişim Tarihi:15 Ekim 2022 <https://covariants.org/per-country>
39. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ.* 2020;21 (5):343–60. Doi:10.1631/jzus.B2000083
40. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2020;(January). Doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028
41. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19 (3):141–54. Doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
42. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama.* 2020;323 (13):1239. Doi: 10.1001/jama.2020.2648
43. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; (January). Doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001

44. NIH. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19 Treatment Guidelines). COVID-19 Treat Guidel. 2022; 33–44. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> Erişim Tarihi 10.05.2022
45. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states : A clinical – therapeutic staging proposal. ELSELVIER-The Journal Hear lung Transplant. 2022; (Figure-1):2020–2 Doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
46. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic : consequences for nephrology. Nat Rev Nephrol. 2021;17 (February):81–2. Doi: 10.1038/s41581-020-00381-4
47. Zachariah P. COVID - 19 in Children. ELSELVIER-Infectious Dis Clin North Am. 2020;(January). Doi: 10.1016/j.idc.2021.11.002
48. Kalyanaraman M. COVID-19 in children. ELSELVIER-Journal Pre-proof . 2020; (January). Doi: 10.1016/j.pcl.2022.01.013
49. Fuller T, Damasceno L, Calvet G, Resende PC, Matos AR, Fumian TM, et al. SARS-CoV-2 Infection Dynamics in Children and Household Contacts in a Slum in Rio de Janeiro. 2021;148 (1):1–8. Doi: 10.1542/peds.2021-050182
50. TreatmentGuidelines C-19 T. COVID-19 Treatment Guideline - Special Considerations in Children. NIH-COVID-19 Treat Guidel. 2022;(CDC): 86–96. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
51. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. JAMA Pediatr. 2020;174 (9):882–9. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467

52. Ceylan B, Yayla C, Özsürekcı Y, Aykaç K, Oygur PD, Gürlevik SL, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balk Med J.* 2020;341–7. Doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.7.52

53. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children : Where do we Stand ? *ELSEVIER-Archives Med Res.* 2020; (January). Doi:10.1016/j.arcmed.2021.07.002

54. Howard-jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, et al. COVID-19 in children . II : Pathogenesis , disease spectrum and management Clinical Presentation of COVID-19 Disease. *J Pediatr Child Helath.* 2022;58:46–53. Doi: 10.1111/jpc.15811

55. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D. Molecular , serological , and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19 : IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *gruyter-Clin Chem Lab Med.* 2020;58 (7):1037–52. Doi: 10.1515/cclm-2020-0722

56. Guo J, Ge J, Guo Y. Recent advances in methods for the diagnosis of Corona Virus Disease 2019. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2022; (December):1–7. Doi: 10.1002/jcla.24178

57. Paula A, Panzeri DC, Carvalho WB De, Cı II, Gilio AE, Heloisa III, et al. Update on the diagnosis and management of COVID- 19 in pediatric patients. *Clinics.* 2020;2. Doi: 10.6061/clinics/2020/e2353

58. Nuccetelli M, Pieri M. Combined anti-SARS-CoV-2 IgA , IgG , and IgM Detection as a Better Strategy to Prevent Second Infection Spreading Waves. *Immunol Invest.* 2020;00 (00):1–13. Doi: 10.1080/08820139.2020.1823407

59. Vasconcelos MA, Mendonça ACQ, Colosimo EA, Nourbakhsh N, Martelli-Júnior H, Silva LR, et al. Outcomes and risk factors for death among hospitalized children and adolescents with kidney diseases and COVID-19: an analysis of a nationwide database. *Pediatr Nephrol.* 2022; Doi:10.1007/s00467-022-05588-0

60. Weinbrand-Goichberg J, Ben Shalom E, Rinat C, Choshen S, Tzvi-Behr S, Frishberg Y, et al. COVID-19 in children and young adults with kidney disease: risk factors, clinical features and serological response. *J Nephrol* 2022;35(1):121–9. Doi: 10.1007/s40620-021-01171-2

61. Morello W, Alessandra F, Chiara V, Giovanni B. Epidemiology , severity , and risk of SARS-CoV-2-related relapse in children and young adults affected by idiopathic nephrotic syndrome : a retrospective observational cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2022;(0123456789). Doi: 10.1007/s00467-022-05736-6

62. Krishnasamy S, Mantan M, Mishra K, Kapoor K, Brijwal M, Kumar M. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2022;849–57. Doi: 1 0.1007/s00467-021-05218-1

63. Yılmaz AÇ, Baskın E, Gülleroğlu K, Karakaya D, Akdur A. COVID-19 Infections in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2022;156–60. Doi: 10.6002/ect.MESOT2021.P82

64. Cazzaniga M, Testa S, Brambilla M, Vergori A, Viganoni M, Montini G. Incidence and outcome of SARS- - 2 infection in a pediatric kidney transplant recipient cohort from a single center in Northern Italy. *Pediatric Transplantation.* 2022;(July 2021):1–7. Doi: 10.1111/petr.14335

65. Jr CV, Harshman LA, Smith L, Liu C, Al- SCS, Gina- A, et al. COVID-19 in pediatric kidney transplantation : The Improving Renal Outcomes Collaborative. *Am J Transplant.* 2021;(January):2740–8. Doi:10.1111/ajt.16501
66. Plumb L, Benoy-Deeney F CA. COVID-19 in children with from the UK renal registry. *Br Med J.* 2020. Doi:10.1136/archdischild-2020-319903
67. Singer PS, Sethna C, Molmenti E, Fahmy A, Grodstein E, Castellanos- L, et al. COVID-19 infection in a pediatric kidney transplant population : A single-center experience. *Pediatric Transplantation.* 2021;(October 2020): 1–6. Doi: 10.1111/petr.14018
68. Basalely A, Brathwaite K, Duong MD, Liu D, Mazo A, Xie Y, et al. COVID-19 in Children With Kidney Disease : A Report of 2 Cases. *Kidney Med.* 2021;3 (1):120–3. Doi: 10.1016/j.xkme.2020.09.007
69. Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, Lumbreras J, Nieto F, Parada E. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr Nephrol.* 2020;1521–4. Doi: 10.1007/s00467-020-04597-1
70. Marlais M., Wlodkowski T. VMPL. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet.* 2020;(January). Doi: 10.1016/S2352-4642(20)30145-0
71. Marlais M, Wlodkowski T, Akash SA-, Ananin P, Bandi VK, Baudouin V, et al. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases. *BMJ-Royal Coll Paediatr.* 2021;798–801. Doi:10.1136/archdischild-2020-320616

72. Schwierzeck V, König JC, Kühn J, Mellmann A, Correa-martínez L, Omran H, et al. First reported nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a pediatric dialysis unit. *Oxford Univ Press Infect Dis Soc Am*. 2020;2:1–21. Doi: 10.1093/cid/ciaa491

73. Morello W, Mastrangelo A, Guzzo I, Cusinato L, Petruzzelli LA, Benevenuta C, et al. Prevalence of SARS-CoV-2-IgG Antibodies in Children with CKD or Immunosuppression. *CJASN*. 2021;1097–9. Doi:10.2215/CJN.00330121

74. Id NB, Krishan R, Id A, Id CC, Boucher E, Id ML, et al. Global seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;1–21. Doi: 10.1371/journal.pone.0252617

75. Azami M, Moradi Y, Moradkhani A, Aghaei A. SARS - CoV - 2 seroprevalence around the world : an updated systematic review and meta - analysis. *Eur J Med Res*. 2022;1–34. Doi: 10.1186/s40001-022-00710-2

76. Chen X, Chen Z, Azman AS, Deng X, Sun R, Zhao Z, et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2 : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;(January). Doi:10.1016/S2214-109X(21)00026-7

77. Rostami A, Sepidarkish M, Fazlzadeh A, Mokdad AH, Sattarnezhad A, Esfandyari S, et al. Update on SARS-CoV-2 seroprevalence : regional and worldwide. *ELSELVIER - CMI*. 2020; (January). Doi:10.1016/j.cmi.2021.09.019

78. Id IB, Id MGW, Id HW, Id LS, Id AN, Id HCL, et al. Global SARS-CoV-2 seroprevalence from January 2020 to April 2022 : A systematic review and meta-analysis of standardized population-based studies. *PLOS Med* 2022;(April):1–24.Doi: 10.1371/journal.pmed.1004107

79. Hossain A, Mohammad S, Tasnim Z, Hasan K, Hasan M. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among health care workers prior to vaccine administration in Europe , the USA and East Asia : A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;33:100770. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100770

80. Thamm R, Julia NB, Franziska CP, Giselle P. SARS-CoV-2-Seroprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – ein Überblick. *Leitthema*. 2021;1483–91. Doi:10.1007/s00103-021-03448-0

81. Kislaya I, Gonçalves P, Gómez V, Gaio V, Roquette R, Barreto M, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in Portugal following the third epidemic wave: results of the second National Serological Survey *Infect Dis*. 2022;54(6):418–24.Doi: 10.1080/23744235.2021.2025421

82. Smith K., Farnsworth CW, Gronowski AM, Roper S, Fremont DH. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Children and Adults in St. Louis, Missouri, USA. *Am Soc Microbiol*. 2021;6 (1):1–7. Doi:10.1128/mSphere.01207-20

83. Tatsi E, Dellis C, Koukou D, Papagiannopoulos C, Margeli A, Siahaidou T, et al. SARS-CoV-2 seroepidemiology in paediatric population during Delta and Omicron predominance. *Cambridge Univ Press*. 2022;4–9. Doi: 10.1017/S0950268822001601

84. Franczak J, Moppert J, Sobolewska-pilarczyk M, Pawłowska M. The Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Children Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19. *J Clin Med.* 2022;2–6. Doi: 10.1017/S0950268822001601
85. Patnaik AP, Rout NK, Ahmed S, Dash KA, Praharaj AK, Patro ARK. Correlation of Breakthrough Infection During the Omicron Wave With Seropositivity of Vaccinated Patients Undergoing Hemodialysis. *Cureus.* 2022;14 (9):8–13. Doi: 10.7759/cureus.29296
86. Bouwmans P, Messchendorp AL, Sanders JS, Hilbrands L, Reinders MEJ, Vart P, et al. Long-term efficacy and safety of SARS- CoV-2 vaccination in patients with chronic kidney disease , on dialysis or after kidney transplantation : a national prospective observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2022;1–10. Doi: 10.1186/s12882-022-02680-3
87. Hui Tang, Jian-Bo Tian J-WD. Serologic Detection of SARS-CoV-2 Infections in Hemodialysis Centers: A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China. *AJKD.* 2020; (January).Doi: 10.1053/j.ajkd.2020.06.008
88. Alberici F, Affatato S, Moratto D, Mescia F, Delbarba E, Guerini A, et al. SARS - CoV - 2 infection in dialysis and kidney transplant patients : immunological and serological response. *J Nephrol.* 2022;35 (3):745–59. Doi: 10.1007/s40620-021-01214-8
89. Robert T, Lano G, Resseguier N, Bobot M, Bouchouareb D, Burtsey S, et al. Presence of specific SARS - COV2 antibodies in hemodialysis patients and their caregivers after the first wave of COVID-19. *Sci Rep.* 2022;1–8. Doi: 10.1038/s41598-022-15913-0

90. Thwin O, Grobe N, Silva LMT, Ye X, Zhang H, Wang Y, et al. SARS-CoV2 Seropositivity Rates in Patients and Clinical Staff in New York City Dialysis Facilities: Association With the General Population. *Kidney Med.* 2021;3(4):678–9. Doi: 10.1016/j.xkme.2021.02.010
91. Yazmin G, Müller A, Olivo M, Karla G, Favela L, Alejandra P, et al. Prevalence of antibodies against SARS - CoV - 2 in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2022;54 (2):457–8. Doi: 10.1007/s11255-021-02852-4
92. Clarke C, Predecki M, Dhutia A, Ali MA, Sajjad H, Shivakumar O, et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *JASN.* 2020;2019:1969–75. Doi: 10.1681/ASN.2020060827
93. Anand S, Montez-rath M, Han J, Bozeman J, Kerschmann R, Beyer P, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA : a cross-sectional study. *Lancet.* 2020;(January).Doi: 10.1016/ S0140-6736(20)32009-2
94. Cohen DE, Sibbel S, Marlowe G, Bludorn K, Miller D, Kelley T, et al. Antibody Status , Disease History , and Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Patients on Chronic Dialysis. *JASN.* 2021;1880–6. Doi: 10.1681/ASN.2021030387
95. Seck SM, Mbow M, Kane Y, Cisse MM, Faye G. Prevalence of SARS-CoV2 antibodies in hemodialysis patients in Senegal : a multicenter cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2021;1–8. Doi: 10.1186/s12882-021-02582

96. Anand S, Montez-rath M, Han R, Beyer P. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in US Patients Receiving Dialysis 1 Year After the Beginning of the COVID-19 Pandemic. *Jama Netw* 2022;(January 2021): 1–11. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16572
97. Siddi M, Molinari P, Alfieri CM, Tangredi M, Lunghi G, Colombo E, et al. Prevalence and Risk Factors for Anti-SARS-CoV-2 Antibody in Chronic Kidney Disease (Dialysis Independent and Not). *Pathogens*. 2022;(December 2019):1–9. Doi: 10.3390/pathogens11050572
98. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-campos P, Bartash R, Forest S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int*. 2020;(January). Doi: 10.1016/j.kint.2020.10.004
99. Mrzljak A., Vilibić-čavlek T. Short communication Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Croatian solid-organ transplant recipients. *Biochem Med*. 2021;31(3):5–11. Doi: 10.11613/BM.2021.030901
100. Predecki M, Clarke C, Gleeson S, Greathead L, Santos E, Mclean A, et al. Detection of SARS-CoV-2 Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *JASN*. 2020; Doi: 10.1681/ASN.2020081152
101. Magicova M, Fialova M, Zahradka I, Rajnochova- S, David B, Petr H, et al. Humoral response to SARS- - 2 is well preserved and symptom dependent in kidney transplant recipients. *AMJ-transplant*. 2021;(March):3926–35. Doi: 10.1111/ajt.16746
102. Cristelli MP, Nakamura MR, Tedesco-silva H, , et al. Lower seroprevalence for SARS-CoV-2-specific antibodies among kidney transplant recipients compared to the general population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Transplant Infectious Diseases*. 2021; (May):1–6. Doi: 10.1111/tid.13706

103. Caillard S, Benotmane I, Meidinger C, Jegou V, Ludwiller S, Rihon A, et al. SARS-Cov-2 Seroprevalence in a French Kidney Transplant Center Located Within a “ High-risk ” Zone. *Transplantation*. 2021;105 (10):2165–9. Doi:10.1097/TP.0000000000003766
104. Willicombe M, Gleeson S, Clarke C, Dor F, Prendecki M, Lightstone L, et al. Identification of Patient Characteristics Associated With SARS-CoV-2 Infection and Outcome in Kidney Transplant Patients Using Serological Screening. *Transpl J*. 2021;105 (1):151–7. Doi: 10.1097/TP.0000000000003526
105. Choi M, Bachmann F, Naik MG, Duettmann W, Duerr M, Zukunft B, et al. Low Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies during Systematic Antibody Screening and Serum Responses in Patients after COVID-19 in a German Transplant Center. *J Clin Med*. 2019:1–12. Doi: 10.3390/jcm9113401
106. Lee B. Herd immunity - immunology. 2022 Siteye Erişim Tarihi: 10 Aralık 2022. <https://www.britannica.com/science/herd-immunity>
107. Topley WWC, Wilson GS. The spread of bacterial infection. the problem of herd-immunity. *J Hyg (Lond)*. 1923;21 (3):243–9. Doi:10.1017/S0022172400031478
108. Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd immunity”: A rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52 (7):911–6. Doi: 10.1093/cid/cir007
109. Andrew T. Kroger, Sumaya C V., Pickering LK, Atkinson WL. General Recommendations on Immunization . CDC Home. 2011 p. 1–60. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.html> Siteye Erişim tarihi: 06.12.2022

110. Noone P. Oxford Textbook of Infectious Disease Control: A Geographical Analysis from Medieval Quarantine to Global Eradication. *Occup Med (Chic Ill)*. 2015;65(3):262–3. Doi: 10.1093/occmed/kqu211
111. Rodpothong P. Viral evolution and transmission effectiveness. *World J Virol*. 2012;1 (5):131. Doi: 10.5501/wjv.v1.i5.131
112. Margaret Somerville, K. Kumaran RA. Public Health and Epidemiology at a Glance. 2012 [Erişim 6 Aralık 2022]. 25–36 p. <https://books.google.com.tr/books?id=vhRO5KKaaVwC&pg=PA34&lpg=PA34&dq=K.+Kumaran,+Rob+Anderson,+and+M.+Somerville,+Public+Health+and+Epidemiology+at+a+Glance.+2012:+John+Wiley+%26+Sons.&source=bl&ots=AWHgUt3Pv8&sig=ACfU3U3YLYWPSkzmVJNEPHC8uxTWyRkPw&hl=tr>
113. Javier V, Hormeño-holgado A, Jim M, Benitez-agudelo JC, Navarro-jim E, Perez-palencia N, et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *MDPI-Vaccines*. 2020;1–20. Doi:10.3390/vaccines8020236
114. Plans-rubi P. Percentages of Vaccination Coverage Required to Establish Herd Immunity against SARS-CoV-2. *MDPI-Vaccines*. 2022; Doi: 10.3390/vaccines10050736
115. Takefuji Y. A herd immunity approach to the COVID-19 pandemic? *Health Technol (Berl)*. 2022;12 (5):1037–41. Doi: 10.1007/s12553-022-00676-5
116. She J, Hou D, Chen C, Bi J, Song Y. Challenges of vaccination and herd immunity in COVID-19 and management strategies. *Clin Respir J*. 2022;16 (11):708–16. Doi: 10.1111/crj.13543

117. Raina SK, Kumar R. Herd immunity in COVID - 19 : Needs de emphasizing. J Fam Med Prim Care. 2022;1595–7. Doi: 10.4103/jfmmpc.jfmmpc
118. Buss LF, Jr CAP, Abrahim CMM, Jr AM, Carvalho MPSS, Costa AG, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science (80). 2021;292 (January):2–5. Doi:10.1126/science.abe9728
119. Dong M, He F, Deng Y. How to Understand Herd Immunity in the Context of COVID-19. Viral Immunol. 2021;34 (3):174–81. Doi:10.1089/vim.2020.0195
120. Öykü H, Id Di, Emre Y, Id Ö, Id SA. Evaluation of the Diagnostic Performance of Different Principles of SARS-CoV-2 Commercial Antibody Tests in. Mikrobiyol Bul. 2021;55 (53):207–22. Doi: 10.5578/mb.20219907
121. Dia.Pro Diagnostic Bioprobes Srl Via G. Carducci n° 27 20099 Sesto San Giovanni Italy (Milano) -. Enzyme Immunoassay for the determination of IgA and IgG antibodies to COVID-19 in human serum and plasma. 2020.
122. Guevara-hoyer K, Fuente-muñoz E De, Rodr A, Peña D, Viñuela M, Cabello-clotet N, et al. Serological Tests in the Detection of SARS-CoV-2 Antibodies. MDPI-Diagnostics. 2021;1–10. Doi:10.3390/diagnostics11040678
123. Garcia Felipe, P. Tanoira R. Comparative evaluation of six immunoassays for the detection of antibodies against SARS-CoV-2. J Virol Methods. 2020;(January) Doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114047

124. TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye COVID-19 aşı kapsamı. Erişim Tarihi: Ağustos 2022. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77707/asi-uygulanacak-grup-siralamasi.html>
125. Nwosu K, Fokam J, Wanda F, Mama L, Orel E, Ray N, et al. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence and associated risk factors in an urban district in Cameroon. *Nature Communications* 2020;(2021):1–9. Doi:10.1038/s41467-021-25946-0
126. Garneata L, Sa JE, Mircescu G. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;(January). Doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006
127. Fadel FI, Sabry S, Mawla MAA, Essam R, Galal E, Salah DM, et al. Covid - 19 in Egyptian hemodialysis and kidney transplant children : retrospective analysis of single center experience. *Ital J Pediatr.* 2022;1–9. Doi: 10.1186/s13052-022-01345-z
128. Bansal N, Ovchinsky N, Foca M, Lamour JM, Liberman DK-, Hsu DT, et al. COVID-19 infection in pediatric solid organ transplant patients. *Pediatr Transplant* . 2022; (June 2021):1–6. Doi: 10.1111/petr.14156
129. Rodriguez-gonzalez M, Castellano-martinez A, Cascales-poyatos HM, Perez- AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children systemathic rewiev. *World J Clin Cases.* 2020;8 (21):5250–84. Doi:10.12998/wjcc.v8.i21.5250
130. Peixoto, Aldo J, Sergio F SF. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;111–8. Doi: 10.1097/00041552-200503000-00005

131. Sumner MW, Xie J, Zemek R, Winston K, Freire G, Burstein B. Comparison of Symptoms Associated With SARS-CoV-2 Variants Among Children in Canada. *Jama Netw.* 2023;6 (3):1–14. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.2328
132. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Infect Dis Soc Am.* 2020;71(16). Doi: 10.1093/cid/ciaa344
133. Nailescu C, Khalid M, Wilson AC, Amanat F, Arregui S, Canas J, et al. Assessment of Seroconversion to SARS-CoV-2 in a Cohort of Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Pediatr Nephrol a Sect J Front Pediatr.* 2020;8 (October):1–5. Doi: 10.3389/fped.2020.601327
134. Wang AX, Quintero O, Dora C, Stephan YH, Lenihan CR. Influence of immunosuppression on seroconversion against SARS-CoV-2 in two kidney transplant recipients. *Transpl Infectious Dis.* 2021;(April 2020):1–5. Doi:10.1111/tid.13423
135. Christensen J, Kumar D, Moinuddin I, Bryson A, Kashi Z, Kimball P, et al. Coronavirus Disease 2019 Viremia, Serologies, and Clinical Course in a Case Series of Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(9):2637–41. Doi: 10.1016/j.transproceed.2020.08.042
136. Hartzell S, Bin S, Benedetti C, Haverly M, Gallon L, Zaza G, et al. Evidence of potent humoral immune activity in COVID-19-infected kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20 (11):3149–61. Doi: 10.1111/ajt.16261

EK-1

“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime kapatılmıştır”



EK-2

COVID-19 SALGIN SÜRECİNİN KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta no:

Dosya no:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

BMI:

Form doldurulma tarihi:

BÖBREK HASTALIĞI TANISINA AİT ÖZELLİKLER

ALTTA YATAN NEDEN

Konjenital böbrek / üriner tract anomalisi:

- Vezikoüreteral reflü (VUR) ()
Üretero-pelvik/vezikal bileşke darlığı ()
Renal agenezi, ektopi ()
Füzyon anormallikleri (at nalı böbrek) ()
Üreter anormallikleri (megaüreter) ()
Mesane hastalıkları (Nörojen mesane) ()
Posterior üretral valv (PUV) ()

Kistik böbrek hastalığı:

- OD Polikistik böbrek hastalığı ()
OR Polikistik böbrek hastalığı ()
Nefronofitizis ()
Diğer kistik hastalık (belirtiniz) ()

Nefrotik Sendrom:

- Minimal değişiklik hastalığı (MDH) ()
Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ()
Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) ()
Membranoz glomerulonefrit (MGN) ()
Mesangioproliferatif glomerulonefrit (MesPGN) ()

Glomerulonefrit:

- APSGN ()
HSP ()
IgA Nefropatisi ()
SLE ()
Diğer neden (belirtiniz) ()

Atipik Hemolitik Üremik Sendrom:

Ailesel Nefropati:

- Alport sendromu ()
Sistinozis ()
Oksalozis ()
Diğer neden (belirtiniz) ()

Böbrek Taş hastalığı (varsa belirtiniz):

Primer böbrek hastalığı tanı tarihi:

Hemodiyaliz programındaysa HD başlama tarihi/ haftalık seans sayısı/ izlem süresi:

Periton diyalizi programındaysa PD başlama tarihi/ izlem süresi:

Böbrek nakli olduysa kaç kez olduğu / nakil tarihleri:

Kimden nakil olduğu:

Rejeksiyon geliştirse tarihi/ Rejeksiyon sayısı / Rejeksiyon nedeni:

Rejeksiyonu önlemeye yönelik aldığı tedaviler:

Böbrek hastalığı nedeni ile kullandığı immünsupresif ilaçlar:

- Steroid kullanıyor mu:
- Steroid kullanıyorsa dozu:
- Steroid başlama tarihi:
- Steroid doz arttırımı yapıldıysa nedeni ve tarihi:
- Kullandığı diğer immünsüpresifler /başlama tarihi/ dozu
 - Tacrolimus (prograf):
 - Mikofenolat Mofetil (cellcept, Tarbetax):
 - Siklosporin (sandimmun):
 - Kolşisin :
 - Hidroksiklorokin (plaquanil):
 - Siklofosfamid:
- Böbrek nakli hastasında **son 6 ay içerisinde** yoğun immunsupresyona neden olabilecek medikal tedavi uygulandı mı? (Pulse steroid vb) (Tedavi ajanlarını ve süresini yazınız):

Kullandığı diğer ilaçları yazınız (TÜM TEDAVİLERİ):**Eşlik eden ko-morbid hastalık varlığı ve bu nedenle kullanılan ilaç öyküsü**

Hipertansiyon:

- ACE inh (enapril):
- Anjiotensin reseptör blokörü (Coozar):
- Kalsiyum kanal blokeri (amlodis, norvasc):

Obezite:

Primer akciğer hastalığı:

Konjenital kalp hastalığı:

Primer immun yetmezlik sendromları:

COVID-19 için yapılacak semptom ve temas sorgulaması (SON 6 AY İÇERİSİNDE !)

- Ateş (süresi, niteliği):
- Öksürük:
- Solunum sıkıntısı:
- Yutma güçlüğü:
- Halsizlik, kırgınlık:
- Artralji, myalji:
- Baş ağrısı:
- Boğaz ağrısı:
- Anosmi:
- Tat bozukluğu:
- İshal:
- Kusma:
- GIS semptomları:
- Diğer semptomlar:
- Yaşadığı yer (kent, kırsal, coğrafi bölge..):
- Pandemi döneminde seyahat öyküsü:
- Pandemi döneminde toplu taşıma kullanıp kullanmadığı:
- Pandemi döneminde otel, düğün, vb organizasyonlarda bulunma öyküsü:
- Pandemi döneminde izolasyon kurallarına dikkat edildi mi (Maske takma - el yıkama – sosyal mesafe):
- Son 6 ay içerisinde birinci derece akraba, aynı ev içerisinde yaşayan bireylerde veya yakın komşularda COVID-19 enfeksiyon varlığı:
- Son 6 ay içerisinde hastaya ve aile bireylerine COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilerek SARS-CoV-2 etkeni için PCR (sürüntü testi) yöntemi ile araştırma yapıldı mı:
- Yapıldıysa sonucu: negatif () pozitif ()
- Hastaya son 6 ayda herhangi bir işlem öncesi tarama amaçlı SARS-CoV-2 etkeni için PCR (sürüntü testi) testi yapıldı mı ?
- Yapıldıysa sonucu negatif () pozitif ()

COVID-19 için temashı sorgulaması (SON 6 AY İÇERİSİNDE)

- Aynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan birey mevcut mu? **Var() Yok()**
- Aynı hane halkı içerisinde solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırış olan birey var mı? **Var() Yok()**
- Aynı hane halkı içerisinde ateşli ve öksürüğü olan, ya da ateşli veya ateşsiz solunum sıkıntısı şikayetleri olan birey var mı? **Var() Yok()**

Yakın temaslı sorgulaması:

- COVID-19 ile enfekte sağlık çalışanları temas ile veya COVID-19 ile enfekte hastaların bakıldığı sağlık merkezine (hastane , sağlık ocağı, tıp merkezi vb) başvuru **Var() Yok()**
- COVID-19 hastası öğrenci ile aynı sınıfı paylaşan (okul öncesinde ve okul çocuklarında) öğrenciler ve öğretmenlerle temas **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasıyla yurttan veya otelde aynı odayı paylaşanlarla temas **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasıyla direkt temas eden (örn. el sıkışan) kişiler **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasının salgıları (tükürük, balgam vb) ile korunmasız temas eden kişilerle temas **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasıyla 1 metreden daha yakın mesafede 15 dakikadan uzun süreyle yüz yüze kalan kişilerle temas **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasıyla aynı kapalı ortamda (hastane veya banka bekleme salonları, otobüs, servis vb ulaşım araçları) 1 metreden yakın ve 15 dakika veya daha uzun süre bir arada kalan kişilerle temas. **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasıyla aynı uçakta seyahat eden yolculardan iki ön, iki arka ve iki yan koltukta oturan kişilerle temas **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasıyla aynı evde yaşayanlarla temas **Var() Yok()**
- COVID-19 hastasıyla aynı ofiste çalışanlarla temas **Var() Yok()**

Temas açısından diğer risk faktörleri (evet veya hayır):

- Sadece bir ebeveyn işe gidiyor (dışarı ile teması var) (anne veya baba):
- Her iki ebeveyn de işe gidiyor (dışarı ile temasları var) (anne ve baba):
- Hasta Son 6 ayda evde kalma kuralına uydu mu:
- Uymadı ise dışarı çıkma sebebi
 - ✓ Oyun oynamak amaçlı:
 - ✓ Hastaneye gitmek amaçlı:
 - ✓ Yürüyüş amaçlı:
 - ✓ Diğer nedenler:

Pandemi dönemindeki (son 6 ay) izlem ve tedavi bilgileri (evet – hayır)

- Pandemi döneminde (son 6 ay) rutin poliklinik kontrolleri yapıldı mı?
- Pandemi döneminde (son 6 ay) takip eden doktoru iletişim kurmakta zorlandı mı?

- Pandemi döneminde (son 6 ay) kullanıldığı ilacı temin etmede zorluk yaşadı mı?
- Pandemi döneminde (son 6 ay) akut bir neden ile hastaneye başvurdu mu? (Neden?)
- Pandemi döneminde (son 6 ay) hastanede yatırıldı mı ? (neden?)
- Hastanede yattıysa yoğun bakım ihtiyacı oldu mu ?
- Radyolojik görüntüleme yapıldı mı (PAAC grafisi, Akciğer tomografisi):
- Pandemi döneminde (son 6 ay) kullandığı medikal tedavilerden bir/birkaçı doktor kararı ile ertelendi mi?
- Evet ise hangi ilaç ve ne kadar süre ile ertelendi ?
- Hastalığında kötüleşme bulgusu gözlemlendi mi?
- Pandemi döneminde (son 6 ay) hastalığına ait yeni bir yakınma ortaya çıktı mı?
- Son kontrol başvurusunda düzenli kullanılan ilaç listesi:
- **Son kontrol başvurusuna ait laboratuvar sonuçları:**
 - ✓ IgA
 - ✓ BUN:
 - ✓ Kreatinin:
 - ✓ Sistatin-C (varsa)
 - ✓ Proteinüri (24h'lik idrarda protein veya spot idrar protein/kreatin veya TIT)

SARS-CoV-2 antikor serolojisine ait bilgiler

Antikor tayini yapılma tarihi:

Antikor tayini yapıldığı sırada her hangi bir yakınması var mı?

Antikor tayini yapıldığı sırada kullanılan ilaçlar:

EK-3

**ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR
FORMU**

**“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”**

