



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 PNÖMONİLİ ÇOCUK HASTALARDA PRESEPSİN DÜZEYİNİN
TANIDAKİ YERİ

Dr. Mehmet Kemal Kanık

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 PNÖMONİLİ ÇOCUK HASTALARDA PRESEPSİN DÜZEYİNİN
TANIDAKİ YERİ

Dr. Mehmet Kemal Kanık

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Nazan Dalgıç

Uzm. Dr. Ayşe Şahin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve bana her konuda ışık tutan, tez danışman hocam Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı Sn. Prof. Dr. Nazan Dalgıç'a ve tez çalışmamın yürütülmesi esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı Sn. Uz. Dr. Ayşe Şahin'e

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarıma,

Asistanlık sürecini kolaylaőtıran, her zaman destek gördüğüm asistan arkadaşlarıma, İyi günde, kötü günde fedakarlıklarıyla hep yanımda olan babam Mehmet Kanık'a annem Esra Kanık'a, kardeşim Emirhan Kanık' a ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşim Dr. Vildan Babacan Kanık'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Kemal Kanık

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
FİGÜR LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 COVID-19.....	3
2.1.1TANIM.....	3
2.1.2 ETKEN.....	3
2.1.3EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3.1 Türkiye’de durum	4
2.1.4 PATOFİZYOLOJİ VE BULAŞ	5
2.1.4.1 Patofizyoloji	5
2.1.5 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	9
2.1.5.1 İnkübasyon Süresi	9
2.1.5.2Klinik	9
2.1.5.2.1 Covid-19 Solunum Sistem Tutulumu	9
2.1.5.2.2Covid-19 Kardiyovasküler sistem tutulumu	12
2.1.5.2.3Covid-19 Nörolojik sistem tutulumu	12
2.1.5.2.4Covid-19 Gastrointestinal sistem tutulumu.....	13

2.1.6 LABORATUVAR BULGULARI	13
2.1.6.1 Hematolojik testler:	13
2.1.6.2 Biyokimyasal testler:	14
2.1.6.2.1 İnflamasyonla ilgili belirteçler:	14
2.1.6.2.2Kardiak Testler	16
2.1.6.2.3 Koagulasyon testleri:	17
2.1.7 TANI	17
2.1.7.1Mikrobiyolojik Tanı:	17
2.4.7.1.1 Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT)	17
2.4.7.1.2 Sekans analizi	18
2.4.7.1.3 Kültür	18
2.4.7.1.4 Serolojik testler	18
2.1.7.2 Radyolojik Tanı:	19
2.1.8 TEDAVİ	21
2.1.8.1 Semptomatik ve destek tedavisi	22
2.1.8.2Antibiyotik tedavisi	22
2.1.8.3 Antiviral tedavi	22
2.1.8.3.1 Klorokin/Hidroksiklorokin	22
2.1.8.3.2 Favipiravir	23
2.1.8.3.3 Lopinavir-Ritonavir	24
2.1.8.3.4 Remdesivir	24
2.1.8.3.5 Tocilizumab	25
2.1.8.4 Glukokortikoidler	25
2.1.8.5 Noninvaziv ve invaziv oksijen desteği	25
2.1.8.6 İmmün plazma tedavisi	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27

3.1.ARAŞTIRMANIN TASARIMI.....	27
3.2. KLİNİK TASARIM	27
3.3. LABORATUAR TASARIMI	30
3.3.1 PRESEPSİN NUMUNE TOPLANMASI.....	30
3.3.2 PRESEPSİN ANALİZİ.....	30
3.3.3 ELİSA YÖNTEMİNİN UYGULANIŞI	31
3.4 RADYOLOJİK TASARIM	32
3.5 TEDAVİ.....	33
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	34
3.7. ETİK ONAM	34
3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	34
4.BULGULAR.....	35
4.1 TÜM OLGULARA AİT BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	55
7.KAYNAKÇA.....	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Covid-19 hastalarında laboratuvar testleri ve yeni biyobelirteçler.....	17
Tablo 2: Olguların cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması.....	35
Tablo 3: Çalışmaya alınan olgulara ait demografik özellikler.....	36
Tablo 4: Çalışmaya alınan olguların başvuru şikayetleri.....	36
Tablo 5: Çalışmaya alınan olguların klinik bulguları.....	37
Tablo6: Çalışmaya alınan olguların serolojik ve radyolojik bulguları.....	38
Tablo 7: Çalışmaya alınan olguların laboratuvar değerleri.....	40
Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların tedavi durumlarına ait özellikler.....	41
Tablo 9: Hastaların yaş ve klinik şiddet arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 10: Olguların solunum desteği ile presepsin değeri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	43
Tablo 11: Olgu ve kontrol gruplarının presepsin değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 12: Yoğunbakım ve serviste yatan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 13: Hastaların yaş ile prognoz arasında ilişkinin değerlendirilmesi.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı	4
Şekil 2: Türkiye’de toplam vaka sayısı	5
Şekil 3: Türkiye’de toplam ölüm sayısı	6
Şekil 4: SARS-Cov-2’nin viral replikasyon ve RNA oluşum mekanizması	6
Şekil 5: COVID-19 immunopategenezi	7
Şekil 6: COVID-19 enfeksiyonunun klinik evreleri	11
Şekil 7: Hastalık seyri ile antikor düzeyleri	19
Şekil 8: Covid-19 ilişkili pnömonide akciğer tomografisi	30
Şekil 9: Elisa yönteminin uygulanışı	32
Şekil 10: CO-RADS sınıflaması	33
Şekil 11: Çalışmaya ait olguların başvuru şikayet dağılımı	37

FIGÜR LİSTESİ

Figür 1: Yaş ve klinik şiddet ilişkisine ait histogram grafiği	42
Figür 2: Yaş ve prognoz ilişkisine ait histogram grafiği	43

KISALTMALAR

- ACE-2:** Anjiotensin Converting Enzyme (Anjiotensin dönüştürücü enzim)
- APC:** Antijen sunum hücreleri
- aPTZ:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- ARDS:** Akut solunum sıkıntısı sendromu
- BNP:** Pro-brain Natriüretik Peptid
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CDC:** Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
- COVID-19:** Coronavirus Disease-19 (Koronavirüs hastalığı-19)
- CORADS:** COVID-19 Reporting and Data System (Covid-19 Raporlama ve Veri Sistemi)
- CRP:** C-reaktif protein
- DIC:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- IDSA:** Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
- MERS-CoV:** Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs
- MIS-C:** Multisistem inflamatuvar sendrom
- NAAT:** Nükleik asid amplifikasyon testleri
- PAAC:** Postero-anterior akciğer grafisi
- PCR:** Polymerase Chain Reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
- PTZ:** Protrombin Zamanı
- SARS-CoV:** Şiddetli akut solunum sendrom ile ilgili koronavirüs

ÖZET

Amaç: Koronavirüs-19 ilişkili pnömoni kliniğine sahip çocuk hastalarda presepsin düzeyinin tanı, takip ve hastalığın şiddetini belirlemede diğer akut faz reaktanlarıyla karşılaştırmayı ve hastalığa eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonu saptamada presepsin düzeyinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; tek merkezli, prospektif olarak tasarlandı. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 2020 Nisan- 2021 Nisan tarihlerinde yatan 1 ay-18 yaş arası serolojik ve radyolojik olarak doğrulanmış 23 Covid-19 ilişkili pnömoni tanısı alan hasta çalışmaya alındı. Hastanemiz çocuk polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle kan tahlili istenen benzer yaş aralığındaki sağlamsağlıklı kız ve erkek çocuklar kontrol grubu olarak alındı. Her iki hasta grubu arasında presepsin düzeyi karşılaştırıldı. Hastaların demografik verileri ile klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları önceden hazırlanan bilgi formlarına kaydedildi. Elde edilen veriler programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 istatistik programı ile analiz edildi. P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda yer alan hastaların presepsin düzeylerinin ortalama değeri $641,51 \pm 759,34$ ng/ml, median değeri 250 ng/ml olarak saptanmıştır. Covid-19 pnömonili hasta grubu ile kontrol grubu arasında presepsin düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). Hastalara uygulanansolunum desteği ile presepsin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. İnvaziv solunum desteği alan hastaların non-invaziv solunum desteği alan hastalara göre presepsin değeri istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanmıştır ($p=0.036$). Presepsin düzeyiyle tedavi ve yatış süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Presepsin düzeyleri Covid-19 ilişkili pnömoni tanısıyla yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Aynı zamanda hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkisinin bulunduğu görüldü. Ancak hastane yatış ve tedavi süresiyle ilişkisi bulunamadı.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Pnömoni, Presepsin

ABSTRACT

Introduction and the aim: We aimed to compare the presepsin level with other acute phase reactants in diagnosis, follow-up and determining the severity of the disease in pediatric patients with coronavirus-19 associated pneumonia clinic, and to investigate the effectiveness of the presepsin level in detecting secondary bacterial infection accompanying the disease.

Materials and Methods:Our work; It was designed as a single-center, prospective study. Twenty-three serologically and radiologically confirmed Covid-19-associated pneumonia patients, aged 1 month to 18 years, hospitalized in Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Pediatric Infectious Diseases Service and Pediatric Intensive Care Unit between April 2020 and April 2021 were included in the study. Healthy boys and girls in the same age range, who applied to the pediatric outpatient clinic of our hospital and whose blood analysis was requested for any reason, were taken as the control group. Presepsin levels were compared between both patient groups. Demographic data and clinical, laboratory and radiological findings of the patients were recorded on the pre-prepared information forms. The obtained data were analyzed with the statistical program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0. P value <0.05 was considered significant.

Results:The mean value of presepsin levels of the patients included in our study was 641.51 ± 759.34 ng/ml, and the median value was 250 ng/ml. There was a significant difference in presepsin levels between the Covid-19 pneumonia patient group and the control group ($p=0.01$). Presepsin value was found to be significantly higher in patients receiving respiratory support. Presepsin value was found to be statistically significant and higher in patients receiving invasive respiratory support compared to patients receiving non-invasive respiratory support ($p= .036$). There was no significant difference between the presepsin level and the duration of treatment and hospitalization (>0.05).

Conclusion:Presepsin levels were found to be significantly higher in patients hospitalized with the diagnosis of Covid 19-related pneumonia. It was also found to

be associated with the severity and prognosis of the disease. However, no relationship was found with hospitalization and duration of treatment.

Key Words:Covid-19, Pneumonia, Presepsin



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasının Orthocoronavirinae alt familyasında yer alan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir(1).Koronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) olarak adlandırılan enfeksiyon; ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomlarla seyretmektedir(2).2019'un sonunda ilk bildirilen Covid-19 vakasından bu yana, hızla Çin'de ve ardından dünyanın tüm ülkelerine yayılarak pandemi haline gelmiştir(3).Yapılan çalışmalarda damlacık ve temas yoluyla bulaştığı gösterilmiştir(3,4).

Hastalığın başlangıçta erişkinleri özellikle de yaşlıları etkilediği bildirilse desalgının ilerlemesiyle çocukların da etkilendiği gösterilmiştir(5).Çin Hastalık Kontrol ve ÖnlemeMerkezi tarafından Şubat 2020 tarihinde yayınlanan rapora göre teyit edilmiş Covid-19 hastalarından yaklaşık %1-%8 arası çocuk yaş grubundan oluşmaktadır(6).

Covid-19 pozitif saptanan çocuk hastalarda ağırlık olarak klinik seyir asemptomatik, hafif ve orta şeklinde olup, erişkin hastalara göre kritik vaka sayısı daha az saptanmıştır(% 5,8)(7).Çocuklarda ve adolesan bireylerdeCovid-19 enfeksiyonunun daha hafif klinik ile seyretmesinin nedenleri arasında; virüse maruziyetin az olması, sağlıklı solunum yolları bulunması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak, anijotensin dönüştürücü enzim (ACE) gibi reseptörlerin dağılımı, olgunlaşması ve işleyişi, erişkin hastalarda Covid-19 enfeksiyonunun daha şiddetli seyretmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir(7).

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri(CDC) tarafından yayınlanan verilere göre yetişkin hastalarda hastaneye yatış oranı %10-%33 arasında, yoğun bakım ünitesine kabul edilenlerin oranı ise %1,4-%4,5 arasında iken çocuklarda ise hastaneye yatış oranı %5,7-% 20 ile yoğun bakım ünitelerine ise %0,58-%2,0 arasında saptanmıştır(8). Covid-19 enfeksiyonu çocuk hastalarda daha hafif klinik ile seyretmesi ve daha az sıklıkta hastalık oluşturmaya rağmen pnömoni, pediatrik

inflamatuvar multisistem sendrom(PIMS) gibi hastalıklara neden olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Covid-19 hastalarında laboratuvar testleri hastalığın tanı ve izleminde, morbidite ve mortalitesini belirlemede, sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi koenfeksiyon durumlarını değerlendirmede oldukça önemlidir(9).Çocuk hastalarda laboratuvar bulguları incelendiğinde tam kan sayımında beyaz küre sayısının genel olarak normal aralıkta olduğu, ancak lenfopeninin ve trombositopeninin eşlik edebileceği bildirilmiştir(9).

Ağır kliniğe sahip olgularda artmış ferritin, troponin, pro-brain natriüretik peptid (BNP), D-dimer ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) düzeyi ile koagülopati görülebildiği gösterilmiştir(9). Covid-19 hastalığında akut faz reaktanlarının yükseldiği saptanmıştır. C-reaktif protein (CRP) ile IL-6 düzeyinin hastalığın şiddeti ile yükseldiği prokalsitonin düzeyinin yüksek olduğu olgularda sekonder bakteriyel enfeksiyon eşlik ettiği saptanmıştır.Yapılan çalışmalarda sepsis, febril nötropeni, bakteriyel pnömoni gibi hastalıklarda presepsin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir(10–12). Ai Fukada ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada ise Covid-19 ilişkili pnömonide de yükseldiği, bu yüksekliğin Covid-19 ilişkili pnömoninin neden olduğu akciğer hasarı ile ilişkili olabileceğini ve şiddetli Covid-19 için prognostik bir biyobelirteç olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir(13).

Bizim çalışmamızda da Covid-19 ilişkili pnömoni tanılı çocuk hastalarda presepsin düzeyiyle diğer akut faz reaktan düzeyini karşılaştırmayı,eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonlu olgularda presepsin düzeyinin tanı, takip ve hastalığın şiddetini belirlemedeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1TANIM

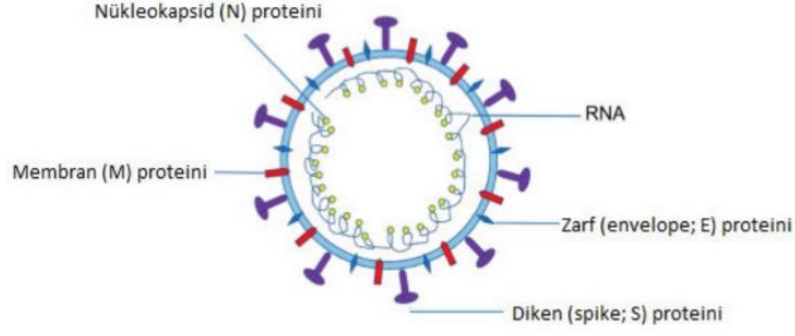
Covid-19 hastalığı; şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2(SARS-CoV-2)' nin neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. 2019 yılında ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan hastalık, dünya çapında yayılarak koronavirüs pandemisine yol açmıştır(14).

Covid-19 hastalığının klinik semptomları çocuklarda genellikle hafif olsa da şiddetli veya kritik hastalık bulunan olgularda solunum bulgularından, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve diğer organ yetmezlikleri görülebildiği gösterilmiştir (15).

2.1.2 ETKEN

Koronavirüs segmentsiz pozitif polariteli, tek iplikçikli RNA'dan oluşan bir virüstür(16).Dört virüs HCoV- 229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 suşu yaygındır ve bağışıklık sistemi normal bireylerde tipik soğuk algınlığı semptomlarına neden olmaktadır(16).Şiddetli akut solunum sendrom ile ilgili koronavirüs (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV) diğer türlere göre ölümcül seyredebilmektedir (17).

SARS-CoV, 2002 ve 2003 yıllarında Çin'de şiddetli akut solunum sendromu salgınlarına neden olmuştur(2). MERS-CoV ise 2012 yılında Orta Doğu'da şiddetli solunum yolu hastalığına neden olan etkidir(18).SARS-CoV-2 ; MERS-CoV ve SARS-CoV-1 'den farklı olarak insanları enfekte eden koronavirüs ailesinin yedinci üyesidir(17).



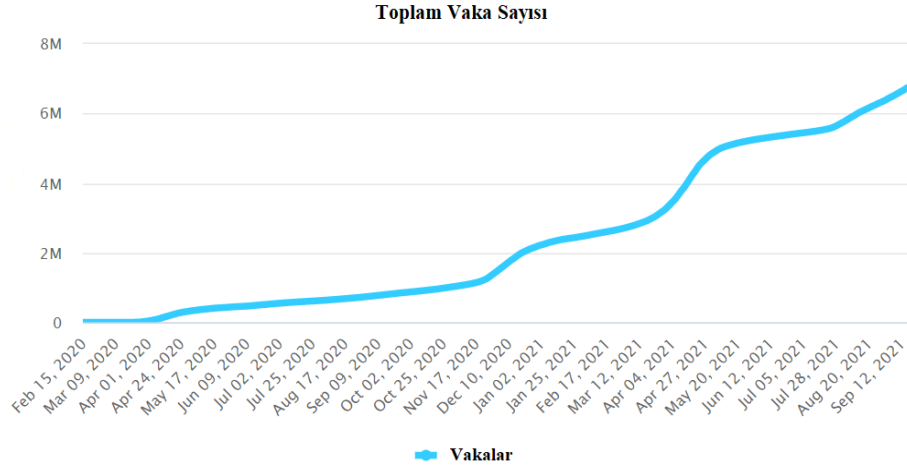
Şekil 1: Koronavirüsün şematik yapısı (13)

2.1.3 EPİDEMİYOLOJİ

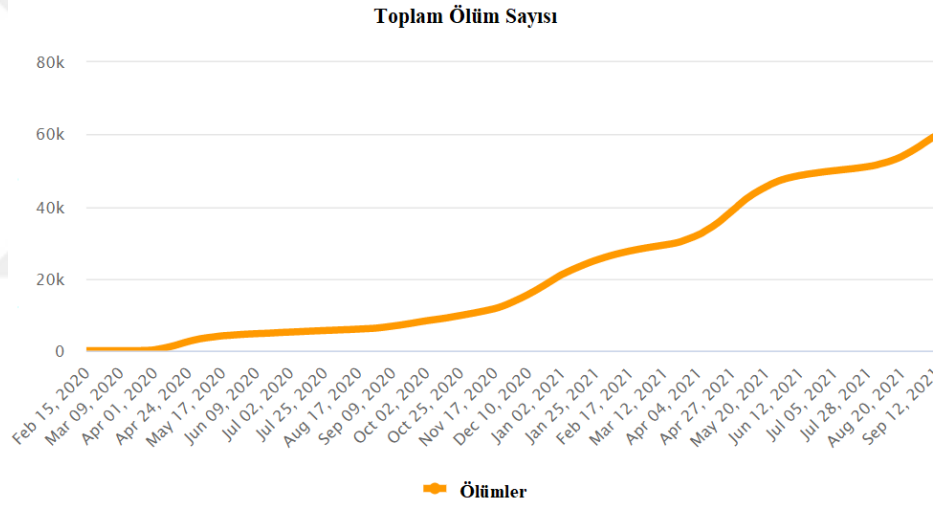
Çin'in Hubei bölgesinin Wuhan şehrinde Aralık 2019'da nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları bildirildi. Bronkoalveolar sıvılarında yeni bir tip beta-korona virüs olduğu tespit edildi. The New England Journal of Medicine dergisinde 25 Ocak tarihinde yayınlanan makalede Çinli araştırmacılar yeni korona virüsü, insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak tanımladılar (17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak tarihinde uluslararası boyutta acil bir halk sağlığı durumu olduğuna karar verdi. Resmi olarak 12 Şubat tarihinde sırasıyla şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV2) ve korona virüs hastalığı 2019 (Covid-19) olarak adlandırıldı. 11 Mart tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edildi (19).

2.1.3.1 Türkiye'de durum

Mayıs 2021'e kadar hasta ve ölüm sayıları ile ilgili Türkiye istatistikleri Şekil-2 ve 3' de verilmiştir.



Şekil-2: Türkiye’de toplam vaka sayısı



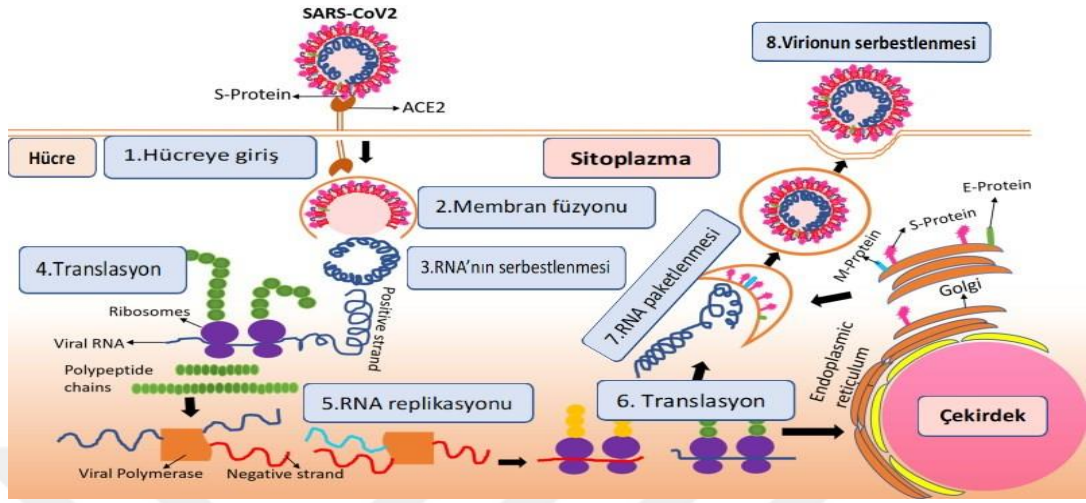
Şekil-3: Türkiye’de toplam ölüm sayısı

2.1.4 PATOFİZYOLOJİ VE BULAŞ

2.1.4.1 Patofizyoloji

SARS-CoV-2'nin yapılan çalışmalarda hücreye girişinde ACE-2 reseptörünü kullandığı gösterilmiştir. ACE-2; inflamatuvar yanıt, hücre proliferasyonu ve hipertrofi, kan basıncı gibi fizyolojik olaylarda rolü vardır. Kardiyovasküler, ürogenital ve renal sistem üzerinde etkili olacak şekilde spesifik olarak eksprese

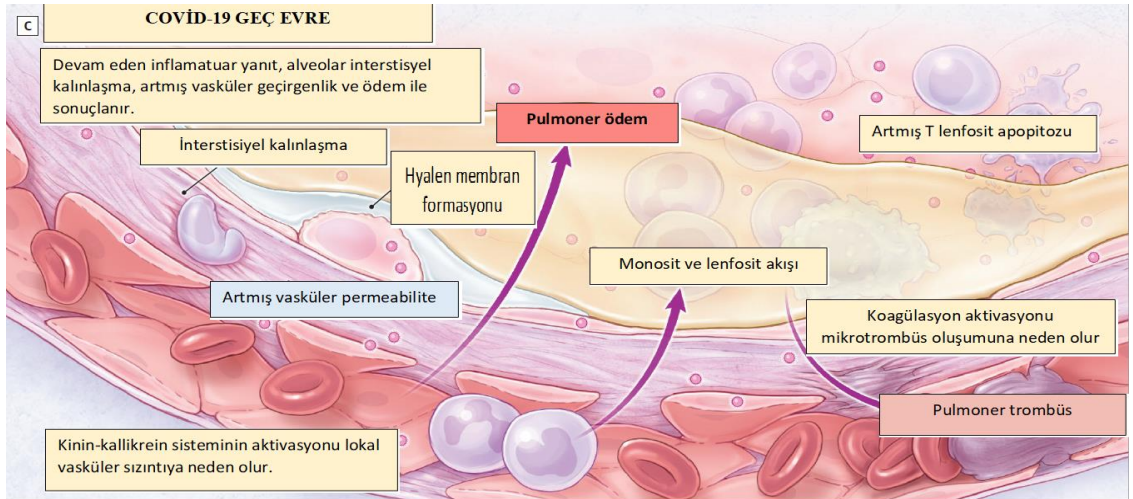
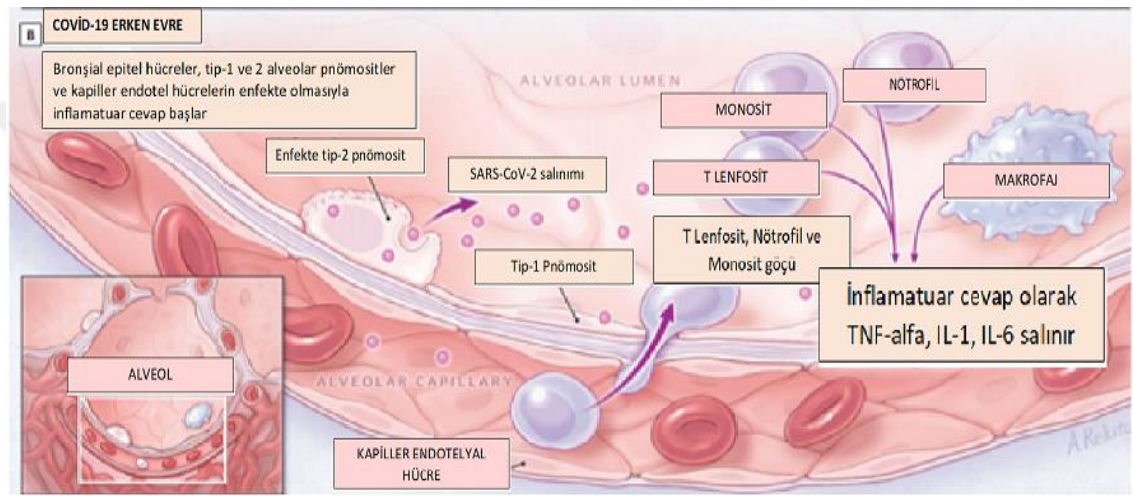
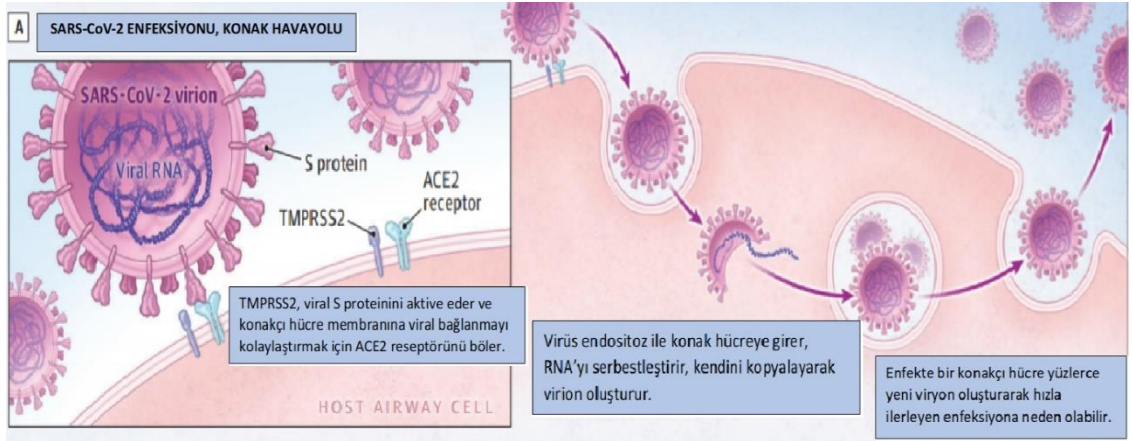
edilir(20). ACE-2 protein düzeyinin akciğer, ince bağırsak, endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (21).



Şekil 4: SARS-Cov-2'nin viral replikasyon ve RNA oluşum mekanizmasının şematik diyagramı(22)

Veriler ışığında virüsün hücreye girmesiyle ACE-2 reseptörleri ile etkileşime girdiği ve RNA'sını epitel hücrelerinde serbest bıraktığı, replike olarak komşu hücelere salındığı saptanmıştır. Virüsün hücreye girmesinden sonra antijen sunum hücreleri (APC), antijenleri sunmaya başlar. Viral enfeksiyonun konakçıda meydana getirdiği aşırı bağışıklık reaksiyonu ile doku hasarı ve kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt sonucu "sitokin fırtınası" meydana gelir. Bu süreçte yüksek miktarlarda proinflamatuvar sitokinler (IFN-a, IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF), kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, vb.) salınmaktadır.

SARS ve MERS gibi koronavirüs türlerine bağlı pnömonilerde; akut akciğer hasarına, ARDS ve ölüme kadar giden tabloda hızlı virüs replikasyonu, çok sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sitokin fırtınası neden olarak gösterilmektedir. Şiddetli Covid-19'un da benzer mekanizmalarla SARS ve MERS'teki gibi sitokin fırtınasına sebep olarak ağır pnömonilere yol açtığını göstermektedir(23). Virüs nazal pasajdan geçerek sıklıkla akciğer ve alveol tutulumu yaptığı gösterilsede, literatürde gastrointestinal sistemden merkezi sinir sistemine kadar tutulum yapabildiği belirtilmiştir(24).



Şekil 5: COVID-19 immunopatogenezi(25)

Çocuklarda ve genç yetişkinlerde daha az sayıda ve daha hafif klinikle seyretmesinin olası nedenleri arasındadaha sağlıklı solunum yollarına sahip olma, altta yatan hastalığın daha az görülmesi, sigara dumanına maruziyetin az olmasınaak olarak,erişkin hastalardaCovid-19 enfeksiyonununundaha şiddetli seyretmesinde ACE-2 gibi reseptörlerin dağılımı, olgunlaşması ve işleyişi,patojenlere karşı değişen inflamatuar yanıtlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir(7).

Bir diğer önemli etken ise ailelerin koruyucu etkisinden dolayı daha az virüse maruz kalmadır. Wang ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada nazofarengal ve endotrakeal aspirat örneklerinde SARS CoV-2 titreleri semptomların olduğu hafta en yüksek ikenilk hafta sonundan itibaren kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir(26). 76 hastadan alınan nazofaringeal sürüntüde viral yük, ağır kliniğe sahip hastalarda hafif kliniğe sahip hastalara göre 60 kat yüksek saptandığı bildirilmiştir (27).

2.1.4.2Bulaş

İlk vakaların Wuhandeniz pazarında görülmesi nedeniyle başlangıçta bulaşmanın hayvandan insana olduğu düşünülse de o bölgeye ziyaret öyküsü olmayan vakalarda da saptanmasından dolayı virüsün insandan insana da bulaşabileceği düşünülmüştür(28).

Epidemiyolojik veriler; konuşma, öksürme, hapşırma veya yüz yüze maruz kalma sırasında damlacıkların dışarı atıldığını göstermektedir.Enfekte bir kişiye 15 dakikadan uzun süre 6 fit mesafe ve altındamaruz kalmaile semptomatik olan kişilerle öksürük gibi bulaşmayı hızlandıran etmenlere kısa süreli maruz kalma daha yüksek bulaşma riski ile ilişkilendirilirken, asemptomatik vakalarla kısa süreli temasınbulaş riski açısından daha düşük olduğu saptanmıştır(29).

Çin'de 75.465 Covid-19vakasının analizinde havadan bulaşma bildirilmemiştir(30). Covid-19 enfeksiyonunun bağırsak enfeksiyonu ile sonuçlanabileceğine ve dışkıda virüs bulunabileceğine dair bazı kanıtlar olsa da bugüne kadar fekal-oral yolla bulaştığına dair herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

2.1.5 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

2.1.5.1 İnkübasyon Süresi

İnkübasyon süresi; Çin Hastalık Kontrol Merkezi ve yerel hastalık kontrol merkezleri tarafından bildirilen verilere göregenellikle 3 ile 7 gün arasındadır. Ancak 2 haftaya kadar uzayabildiği gösterilmiştir(31). Covid-19 enfeksiyonudoğrulanmış semptomatik 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama kuluçka süresi 4 gün olarak bulunmuştur (32).

2.1.5.2 Klinik

Çocuklarda erişkin hastalara göre klinik asemptomatik, hafif veya orta şeklinde olup, ağır vaka sayısı azdır. Hubei eyaletinde 2000'den fazla çocuk hastada yapılan çalışmada şüpheli veya doğrulanmış Covid-19'u olan hastanın %90'dan fazlasının asemptomatik veya hafif ile orta dereceli semptomlar gösterdiği saptanmıştır(33).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 Mart tarihine kadar bildirilen Covid-19 enfeksiyonudoğrulanmış 2572 çocuk hasta arasında tahmini hastaneye yatış oranı %6 ile %20 arasında olup %0,58 ile %2,0'sinde yoğun bakım ünitesine yatış saptanmıştır(8).

Türkiye' de 1156 Covid-19 enfeksiyonu tanılı çocuk hastada yapılan çalışmada; ilk ziyarette en sık görülen semptom ortalama 38,4 °C ye ulaşan ateş (%50,4) olarak bildirilmiştir. En sık görülen ikinci semptom ise öksürük (%46,9) olurken boğaz ağrısı (%12,4), miyalji (%12,2), nefes darlığı (%10,2), ishal (%9,7), karın ağrısı (%6,1) ve burun akıntısı (%5,4) diğer sık görülen semptomlar olarak saptanmıştır(34).

İtalya'da 59 Covid-19 enfeksiyon tanılı çocuk hastayla yapılan çalışmada, hastaların %34'ünde başvuru şikayeti olarak koku veya tat duyusu kaybı bildirilmiştir(35).

2.1.5.2.1 Covid-19 Solunum Sistem Tutulumu

Hastalık erken evrede ateş, kuru öksürük gibi non-spesifik semptomlarla ortaya çıkmaktadır. 5-7 gün sonra akciğerde ödem oluşumuyla başlayan süreçte

akciğer tutulumunun başlamasıyla nefes darlığı gibi solunum sıkıntısı bulguları ortaya çıkar.

Her ne kadar klinik erişkin hastalara göre hafif olsa da yapılan bir çalışmada; Wuhan Çocuk Hastanesine başvuran 1391 çocuk olgudan laboratuvarca doğrulanan 171 (%12) olgunun %15,8'i asemptomatik,%19,3'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu ve%64,9'unda pnömoni bildirilmiştir. Ateş, en yaygın semptom olurken (%41,5) sırasıyla öksürük (%48,5) ve farengialhiperemi (%46,2) saptanmıştır. Asemptomatik olmasına rağmen 12 vakada ise radyolojik olarak pnömoni bulguları bulunduğu bildirilmiştir(36).

Çin'in Zhejiang eyaletinde Covid-19 tanısı doğrulanmış 36 çocuk hasta ile yapılan çalışmada pnömoni oranı aynı eyaletteki erişkin hastalara daha düşük saptansa da 19 hastada (%53) pnömoni saptanmıştır(37). Dong ve ark'ları tarafından yapılan çalışmadahastaların klinik tablosu hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır(15).

Hafif hastalık:

- Üst solunum yolu semptomları (farengial tıkanıklık, boğaz ağrısı ve ateş)
- SARS-CoV-2 için pozitif RT-PCR testi
- Anormal radyografik bulgu veya septik görünüm olmaması

Orta hastalık:

- Hafif pnömoni
- Ateş, öksürük, yorgunluk, baş ağrısı, miyalji gibi belirtiler,
- Şiddetli hastalıkla ilgili komplikasyon bulgularının olmaması

Ağır hastalık:

Hafif ve orta klinik özelliklere ilave şiddetli klinik düşündürülen bulguların eklenmesi

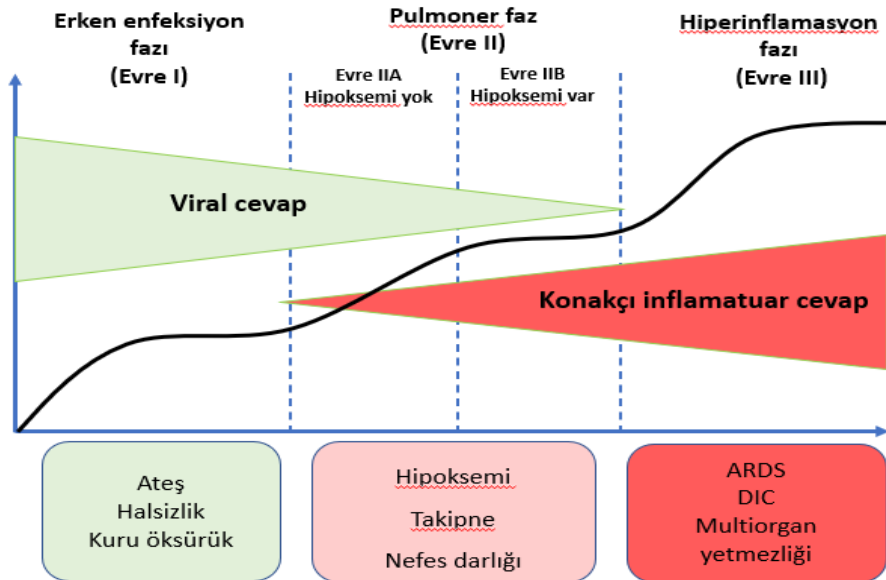
- Takipne

- Hipoksi
- Dehidratasyon, beslenme güçlüğü
- Bilinç değişikliği, koma, konvulzyon
- Miyokardiyal ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi
- Koagülopati ve rabdomiyoliz bulguları

Kritik hastalık:

Hızlı hastalık ilerlemesine ilave diğer koşullar:

- Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan solunum yetmezliği(örn; Akut solunum sıkıntısı sendromu(ARDS), dirençli hipoksi)
- Septik şok
- Yoğun bakımda izlenmesi gereken organ yetmezliği



Şekil 6: Covid-19 enfeksiyonunun klinik evreleri (34)

Altta yatan hastalığı bulunan ve 1 yaşından küçük çocuklar ağır Covid-19 hastalığı için daha yüksek risk altındadır. Altta yatan hastalığın Covid-19 pnömoni gelişmesi ile ilgili kesin veriler olmasa da Amerika Birleşik Devletleri'nde Covid-19 enfeksiyonu doğrulanmış 345 çocuk hastanın %23'ünde altta yatan bir hastalık vardı. Altta yatan yaygın hastalıklar; kronik akciğer hastalığı (astım dahil), kardiyovasküler hastalık ve immüno-supresyon olarak bildirilmiştir (kanser, kemoterapi, radyasyon tedavisi, hematopoietik hücre veya solid organ nakli, yüksek doz glukokortikoidler ile ilgili)(38).

2.1.5.2.2 Covid-19 Kardiyovasküler sistem tutulumu

ACE-2 reseptörünün ekspresyonu akciğer haricinde kalp, böbrek, endotel ve bağırsak dahil olmak üzere birçok dokuda bulunur. SARS-CoV-2' nin konağın kardiyak dokularına saldırmasını sağlayan ACE2 ekspresyonu, mikrotrombus ve iskemik hasara yol açarak tutulum yapmaktadır(39). Çocuklarda son dönemde kardiyovasküler tutulumun ön planda olduğu; Covid-19 enfeksiyonundan 4-6 hafta sonragelişen yüksek ateş, organ disfonksiyonu ve yüksek inflamasyon belirteçleri olarak ortaya çıkan, multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) ortaya çıkmıştır. Patogenez belirsizdir, ancak vaskülit ve olası bir otoimmün etiyo-lojiyi düşündüren Kawasaki hastalığı ile örtüşen özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir(40).

Yasuhara ve ark'larının MIS-C ve Kawasaki tanılı 19 olguda yapılan ekokardiyografide; dokuz hastada (%47) sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu tespit edilmiştir(41). İki hastada (%10,5) koroner arter dilatasyonu saptandığı gösterilmiştir.

2.1.5.2.3 Covid-19 Nörolojik sistem tutulumu

Covid-19, yaygın damar içi trombozu ve çoklu organ disfonksiyonu ile sonuçlanabilecek ciddi bir klinik tabloya yol açabildiğinden, nörolojik semptomlar ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Nörolojik semptomların arasında en sık görülen baş ağrısıdır.

ACE-2, en fazla akciğer tip 2 alveollerinde yer almaktadır. Bununla birlikte, glial hücrelerin ve nöronlarında dahil olduğu birçok hücre tarafından da eksprese edilmektedir. Pratek ve ark'larının 3707 hasta ile yaptığı çalışmada en sık nörolojik

semptom baş ağrısı (%3,7) iken, 2. sırada konvüzyon (%0.03) olduğu bildirilmiştir. 25 hastada ise ensefalit tablosu (%0,06) saptanmıştır (42).

2.1.5.2.4 Covid-19 Gastrointestinal sistem tutulumu

ACE-2 reseptörü gastrointestinal sistemde de ince barsakta özellikle ileumda, intestinal hücrelerde, kalın bağırsakta, üst özofagus ve çok katlı yassı epitel hücrelerinde bulunmaktadır(43).SARSCoV-2'nin insan bağırsak epitelini enfekte ettiği, fekal-oral yolla bulaşabileceği öne sürülmüş nitekim Ocak 2020 tarihinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen ilk koronavirüs olgusunun dışkı ve solunumsal materyallerinden rRT-PCR ile virüsün saptanması sonucu SARS-CoV2 virüsünün gastrointestinal sistemde kolonize olabileceği gösterilmiştir(44)

Vania ve ark'larının 127 çocuk hasta ile yaptığı çalışmada 36 hastada (%28,3) gastrointestinal semptomların bulunduğu, en sık semptomun 22 hasta (%22) ile ishal olduğu saptanmıştır(45).

2.1.6 LABORATUVAR BULGULARI

Covid-19 hastalarında laboratuvar testleri hastalığın tanı ve izleminde, morbidite ve mortalitesini belirlemede, sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi koenfeksiyon durumlarını saptama konusunda oldukça önemlidir (9).

2.1.6.1 Hematolojik testler:

Covid-19 hastalarının kan sayımında hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda hastalığın şiddeti ile lökosit sayısının yükseldiği, lökositoya ek olarak nötrofillerde artma, lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma olduğu bulunmuştur. Nötrofil/lenfosit oranının hastalığın şiddeti ve mortaliteyi göstermede daha önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir(46,47).

Şiddetli Covid-19 kliniğine sahip hastalarda CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarında azalma ile lenfopeni olduğu, bu durumun prognoz ve hastalığın şiddetini göstermede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir(43,45).

Türkiye’de 1156 Covid-19 tanılı çocuk hastayla yapılan çalışmada vakaların 67(% 7)’ sinde, semptomatik vakaların 55(%7,3)’ inde lökopeni, 238 hastada ise (%20,5) lenfopeni görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada lökopeninin semptomatik olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır(34). 220 Covid-19 enfeksiyonu doğrulanmış çocuk hasta ile yapılan çalışmada hastaların tam kan sayımında en sık görülen hematolojik bozukluk lenfopeni (%13,5) iken, bunu sırasıyla nötropeni (%8,4), lökopeni (%6)ve trombositopeni (%0,9) izlemiştir (51).

2.1.6.2 Biyokimyasal testler:

Covid-19 hastalarında karaciğer enzimlerinin yükseldiği gözlenmiştir. 417 Covid-19 tanılı hastadan 10 yaş altındaki 20 çocuk hastanın %75’inde ve 10-20 yaş aralığında yer alan 14 hastanın % 50’sinde karaciğer testlerinde anormallik saptanmıştır (52).

2.1.6.2.1 İnflamasyonla ilgili belirteçler:

C-Reaktif Protein (CRP):

CRP; karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artış gösteren akut faz reaktanıdır. Türkiye’de 1156 Covid-19 tanılı çocuk hastayla yapılan bir çalışmada CRP düzeylerinin 333 hastada (%34) yükseldiği, 295 hastada ise normal düzeyde olduğu saptanmıştır(34). Gao ve ark’ları tarafından orta ve ağır Covid-19 kliniğine sahip 43 erişkin hastanın karşılaştırıldığı çalışmada CRP düzeyinin ağır kliniğe sahip hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir (9).

Prokalsitonin:

Bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilen prokalsitonin özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda sepsis, pnömoni gibi bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği ortaya konulmuştur. Covid-19 enfeksiyonuna sekonder gelişen bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitonin düzeyinin yükseldiği;Brandon ve ark’ larının 624 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %18’ inde CRP yüksekliği, %26’ sında ise prokalsitonin düzeyinin arttığı saptanmıştır. İlerleyici olarak artış gösteriyorsa bunun kötü prognoza işaret

edebileceği gibi,sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak da gelişmiş olabileceğini belirtmişlerdir(53).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):

ESH; kanın şekilli elemanlarının santrifüj edilerek çöktürülmesine dayanan bir testtir. Vücutta inflamasyon varlığında bazı protein yapıları, kırmızı kan hücreleri ile bir araya gelerek, eritrositlerin daha hızlı çökmelerine yol açar. Covid-19 enfeksiyonunda özellikle CRP ile birlikte değerlendirilen ESH genellikle hafif yüksek olarak tespit edilmiştir. Ponti ve ark'ları tarafından yapılan bir çalışmada orta ve ağır Covid-19 enfeksiyon tanılı hastalarda erken evrede ESH'nin CRP düzeyi ile birlikte arttığını, orta ve ağır şiddette Covid-19 olan hastalarda akciğer tomografisi bulguları gelişmeden artış olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle eritrosit sedimentasyon hızı CRP ile birlikte yükseldiğinde Covid-19 enfeksiyon tanısını desteklemede ve takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir(54).

Sitokinler:

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan sitokinlerin neden olduğu inflamatuvar fırtına hastalığın şiddetlenmesine ve komplikasyonlara neden olma açısından suçlanmaktadır. En fazla yükselen sitokin hastaların %75' inde interlökin-10 düzeyidir.Sırasıyla IL-6 (%37) ve interferon-gama (%25)düzeylerinin yüksek olduğu, diğer sitokin seviyelerinin ise normal olduğu bildirilmiştir(53).

Ferritin:

Makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu inflamasyona bağlı olarak Covid-19 enfeksiyonunda artış göstermektedir. Serum ferritin düzeyinin Henry ve ark' larının yaptığı 3377 hasta ile yaptığı çalışmada hayatta kalan hastalar ile ölen hastalar arasında ferritin düzeyinde anlamlı fark olduğu, kritik hastalığa ilerlemede ferritin takibinin önemli olduğu bildirilmiştir(55).

Presepsin:

Presepsin; CD14, *toll-like receptor* (TLR)-4 ve *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) 'e lipopolisakkaritlerin prezentasyonuna yardım eden, myeloid hücrelerin membranında bulunan bir ko-reseptördür. Bu lipopolisakkaritler özellikle makrofaj,

monosit ve nötrofillerin fagosite ettikleri bakterilerin hücre duvarlarında bulunmaktadır(56). Reseptörün uyarılmasından sonra CD14' ün membranöz parçası (mCD14) yıkılıp düzeyi azalırken, sCD14 hücreden salgılanır. Daha sonra katepsin D ve diğer proteazlar tarafından sCD14-ST (subtip) olan presepsine dönüştürülmektedir(57).

Sepsis, febril nötropeni gibi hastalıklarda yükselen presepsin düzeyinin Fukada ve ark' ları tarafından 6 erişkin hastayla yapılan çalışmada Covid-19 hastalığında da yükseldiği, presepsinin Covid-19 pnömonisinin neden olduğu akciğer hasarı ile ilişkili olabileceğini ve şiddetli Covid-19 için prognostik bir biyobelirteç olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir (13).Dewi ve ark' ları tarafından Covid-19 tanılı 50 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada ise, ölümcül seyreden 20 vakada prokalsitonin, D-dimer, LDH ve presepsin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (58).

Zaninotto ve ark' ları tarafından yapılan servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan Covid-19 tanısı doğrulanmış 75 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda presepsin değerinin yükseldiği saptanmıştır. Ölen 6 hastada bu değer artış gösterdiğini, yatış süresiyle presepsin düzeyinin arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (59).

2.1.6.2.2Kardiak Testler

B-tipi Natriüretik Peptit (BNP/NT-proBNP):

Ventrikülde eksprese edilen biyolojik aktif bir hormon olan BNP; herhangi bir nedenle kardiyak disfonksiyon meydana geldiğinde sentezlenir ve dolaşıma salınır. Han ve ark' ları tarafından 273 hasta ile yapılan çalışmada kritik Covid-19 enfeksiyonu bulunan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır (60).

Troponin:

Troponin; miyokard hasarını gösteren, hızlı yükselen belirteçlerden biridir. Miyokard enfarktüsü, miyokardit başta olmak üzere, virüsler gibi inflamasyona neden olan durumlarda yükselmektedir. Kritik Covid-19 hastalarında serum troponin-I düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir(61). Son zamanlarda Covid-19enfeksiyonunun neden olduğu hiperinflamasyona bağlı gelişen MISC hastalığında kardiyak disfonksiyon vetroponin yüksekliği gösterilmiştir (62).

2.1.6.2.3 Koagulasyon testleri:

D-dimer ve protrombin zamanı düzeylerinin artışı Covid-19 enfeksiyonunda koagulopatiye eğilimi göstermektedir. Yapılan çalışmalarda yoğunbakım ünitesine yatan hastalarda D-dimer düzeylerinin çok daha yüksek saptanması hastalığın mortalitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir(48,49).

Covid-19 hastalarının tanı ve izleminde kullanılabilir laboratuvar testleri ve biyobelirteçler Tablo-1’ de sunulmuştur(9,54,63).

Hematolojik testler	Biyokimyasal testler	Koagulasyon testleri	İnflamatuvar biyobelirteçler	Yeni potansiyel biyobelirteçler
↑ WBC Nötrofil	↑ ALT AST Total bilirubin Üre CK LDH Miyoglobin CK-MB Troponin	↑ PT D-dimer	↑ ESR CRP Ferritin PCT IL-2 IL-6 IL-8 IL-10	↑ Homosistein Anjiotensin-2(Ang) Nötrofil/lenfosit oranı Monosit/lenfosit oranı Presepsin
↓ Lenfosit Trombosit Eosinofil T hücre düzeyi B hücre düzeyi NK hücre düzeyi	↓ Albümin			↓ ANG

Tablo 1:Covid-19 hastalarında laboratuvar testleri ve yeni biyobelirteçler (9,54,63)

2.1.7 TANI

2.1.7.1 Mikrobiyolojik Tanı:

2.4.7.1.1 Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT)

Mikrobiyolojik tanıda SARS-COV2 için altın standart, viral RNA varlığının gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesidir(64). Hastalardan RT-PZR ile doğrudan tanısı için virüsün replike olduğu yer olan solunum yolundan alınması gerekir. DSÖ nazofarengal ve orofarengal sürüntünün birlikte alınmasını önermektedir(64).

Covid-19 enfeksiyon kliniği ile laboratuvar ve radyolojik bulgularına sahip olguların ancak %30-60'ında RT-PZR testinin pozitif bulunabildiği bildirilmektedir. Covid-19 şüpheli olgularda 24-48 saat arayla tekrarlayan örneklerin alınması, ciddi akciğer bulguları olan hastalarda moleküler tanı için alt solunum yolu örneklerinin tercih edilmesi gereklidir. SARS-CoV-2 RT-PZR testi; bir veya daha fazla negatif saptanan hastalarda tanıyı dışlama ölçütü olarak kullanılmamalı, temas öyküsü olan, kuvvetli klinik tablosu bulunan, tipik radyoloji bulguları eşlik eden durumları değerlendirerek Covid-19 tanısı konulup uygun tedaviye başlanması önerilmiştir(65).

2.4.7.1.2 Sekans analizi

Virüs kaynağını belirleme, yayılma yollarını izleme, uğradığı mutasyonları tanımlayarak bulaşıcılık, virülans, reseptöre tutunma, enfeksiyon seyri, tedavi alternatifleri gibi enfeksiyon parametrelerini belirleyerek önlem alma açısından elde edilen örneklerden düzenli aralıklarla virüs sekans analizlerinin yapılması önerilmektedir(65).

2.4.7.1.3 Kültür

Viral enfeksiyonlarda olduğu gibi Covid-19 enfeksiyonunun rutin tanısında da kültür önerilmemektedir. Üretilmesi için yüksek miktarda canlı virüs gerektiğinden 3. düzey biyogüvenlik laboratuvarı ve yetkin personel gerekmektedir (64,65).

2.4.7.1.4 Serolojik testler

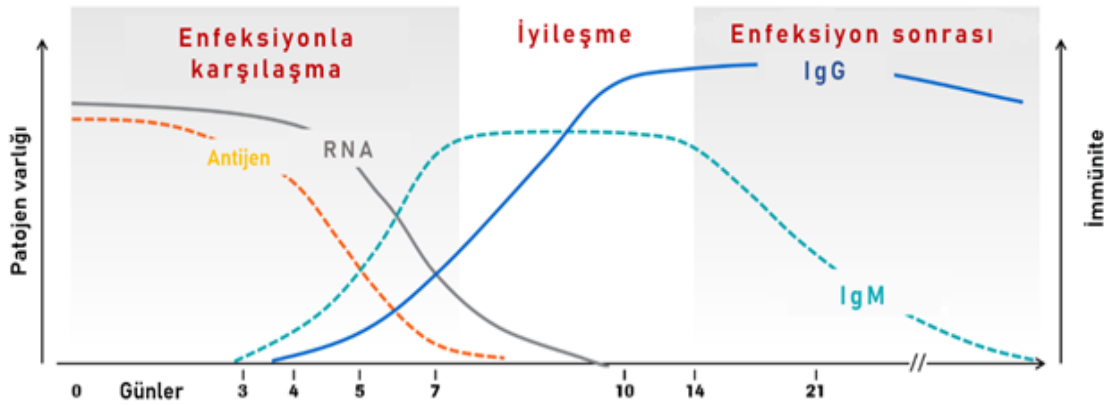
Covid-19 enfeksiyonu tanısında; hasta sayısının artması, laboratuvar ve yetkin personel kısıtlılığı göz önüne alındığında tanı için hızlı ve kullanımı kolay testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Testlerin çalışma mantığı solunum sistemi örneklerinde (balgam, nazofaringeal sürüntü, boğaz sürüntüsü, vb.) SARS-CoV-2 proteinlerinin veya enfeksiyona yanıt olarak üretilen antikörlerin serumda saptanmasına dayanmaktadır.

Tanıda kromatografik testler ve immünoassay yöntemlere dayalı testler olmak üzere iki tip serolojik tanı testi kullanılmaktadır. Hasta başı kullanılan kromatografik testlerde, test şeridindeki antikörlerin SARS-CoV-2 dışındaki insan koronavirüsü (HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV- 229E, HCoV-OC43, MERSCoV, SARS-CoV)

antijenleri veya diğer solunum sistemi enfeksiyonu etkeni olan virüslerle çapraz reaksiyon vermesi durumunda yalancı pozitif sonuçlar elde edilir. DSÖ bu nedenle, bu tip hasta başı immüno-kromatografik testlerin sadece araştırmalarda kullanılmasını önermektedir(66).

Enzim immünoassay (EIA) testler, moleküler yöntemlere göre daha az duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak kullanımları kolaydır ve daha kısa sürede sonuç verirler. Validasyonları sırasında elde edilen sonuçların klinik ortamlarda tekrarlanamaması, testlerin sonucunun kesin olmaması tanıda zorluk yaratabilmektedir. Akut enfeksiyonda erken aşamada antikor testleri kullanılmadığı ve tedavi süresini etkilemediği için klinik tanıda kullanımları sınırlıdır(64,66). Yapılan araştırmalarda IgM ve IgG tipi antikorların tespit sıklıkları sırasıyla, semptomlar başladıktan sonra 1-7. gün içinde %11.1-60 ve %3.6-50, aktif hastalık evresinde (8-14. günler) %53.8 -86.7 ve % 57.1- 76.9, geç evrede ise % 74.2- 96.7 ve % 93.3-100 olarak bildirilmiştir(66-68).

Hastalık seyri ile antikor düzeyleri arasındaki ilişki Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7: Hastalık seyri ile antikor düzeyleri (58-60)

2.1.7.2 Radyolojik Tanı:

Pnömonilerde olduğu gibi Covid-19 ilişkili pnömonide de tanıyı desteklemede postero-anterior akciğer grafisi (PAAC) ve bilgisayarlı tomografi(BT)

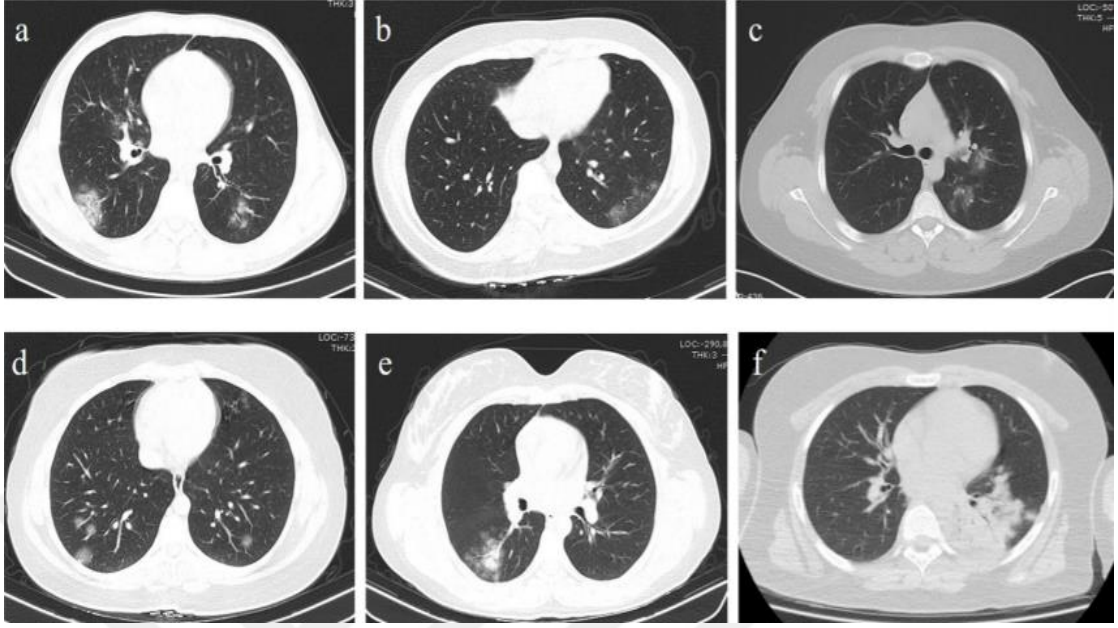
kullanılmaktadır. Her ne kadar tarama amaçlı kullanımı önerilmese de PCR testinin duyarlılığının yeterince yüksek olmaması erişkin hastalarda BT kullanımını arttıran sebeplerin başında gelmektedir. BT bulguları, PCR testi pozitifleşmeden bulgu verdiği için erişkin hastalarda erken tanı koymada kullanılmaktadır(69,70).

Kovacs ve ark'larının yaptığı çalışmada Covid-19 pnömonisi tanısında BT'nin yüksek duyarlılığa (%67-100) sahip olduğu, RT-PCR testinin ise orta düzeyde duyarlılığa (%53-88) sahip olduğu gösterilmiştir (71). Bir başka yapılan meta-analizde göğüs BT taraması pozitif olan bireylerin %67'sinin pozitif RT-PCR'ye sahip olduğu ve göğüs BT taraması negatif olan bireylerin %84'ünün negatif RT-PCR'ye sahip olduğu saptanmıştır. Bu nedenle BT taraması, RT-PCR ile karşılaştırıldığında tanıda daha fazla katkı sağlamaktadır (72).

Harrison ve ark'larının farklı ülkelerden 7 çalışmanın incelendiği yayının altısında BT'nin Covid-19'diğer viral enfeksiyonlardan doğru bir şekilde ayırt etmede %93-100 arasında özgüllük gösterdiğini ortaya koymuştur. Covid-19 pnömonisinin periferik dağılım göstermesi (%80), buzlu cam görünümü eşlik etmesi (%91), vasküler kalınlaşma (%57) gibi bulgular göstermesiyle viral pnömonilerden doğru bir şekilde ayırt edildiğini ortaya koymuşlardır(73).

Yapılan çalışmalarda çocuklarda radyolojik bulgular yetişkinlere kıyasla daha az görülse de hastalığı çok daha fazla karakterize etmektedir(74). En sık görülen bulgular halo işaretleri ve ters halo işaretleri ile birlikte alt loblardan başlayan multifokal ve periferik yerleşimli buzlu cam görünümü, interlobüler septada kalınlaşma, belirgin damar yapılarıdır. Şiddetli durumlarda, çarpıcı bir döşeme görünümü ve parçalanmış konsolidasyon gözlenir (74). Lenfadenopati ve plevral efüzyon nadiren bildirilmiştir (75).

Türkiye' de Covid-19 tanısı doğrulanmış 220 çocuk hasta ile yapılan çalışmada asemptomatik ve hafif enfeksiyonu olan bireylerde çekilen PAAC grafisi ve BT'de anormal bulgu saptanmazken, ağır ve kritik kliniğe sahip hastaların %83'ünde PAAC grafisinde, %80'inde ise BT'de anormal bulgu tespit edildiği belirtilmiştir. Bu nedenle asemptomatik ve hafif kliniğe sahip çocuklar hastalarda PAAC veya BT bulguları normal saptanacağından kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (51).



Şekil 8:(a) 15 yaş, kadın. Toraks BT' de periferik yerleşimli bilateral alt lobda çoklu GGO ve interlobüler septada kalınlaşma görünümü, (b)17 yaş, kadın. Toraks BT' de periferik yerleşimli sol akciğer alt lobda GGO görünümü, (c) 15 yaş, erkek Toraks BT' de sol akciğerin üst lobunda santral yerleşimli GGO görünümü, (d) 16 yaş, kadın Toraks BT' de bilateral akciğer alt lobda çok sayıda dağınık yuvarlak GGO görünümü, (e)13 yaş, erkek. Toraks BT' de sol alt lobda yaygın konsolidasyon, GGO görünümü, (f) 13 yaş,kadın. Toraks BT' de sağ alt lobda çoklu GGO ve konsolidasyon görünümü (76).

2.1.8 TEDAVİ

Covid-19 enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili yetişkin hastalar üzerinde yayınlanmış ve devam eden birçok çalışma mevcut olmasına rağmen çocuk hastalarda ne yazık ki bu çalışmalar kısıtlıdır. Covid-19 enfeksiyonunun hafif enfeksiyondan ARDS'ye kadar geniş klinik yelpazede seyredebileceği, bu hastalara sekonder bakteriyel enfeksiyonların eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Altta yatan hastalık ve klinik tablonun şiddetine göre tedavinin geciktirilmeden planlanması gerekmektedir(77).

Asemptomatik veya hafif enfeksiyonu olan ve altta yatan bir hastalığı bulunmayan hastalar için evde bakım olanakları uygun görülmektedir. Ayakta tedavi

gören hastalar izole edilerek takip edilmelidir (78).Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin yayınladığı kılavuzagöre serebral palsi, nörolojik gelişim sorunları, obezite, genetik sendromlar (trizomi 21), kardiyopulmoner hastalık ve immünkompromize çocuklar ve ergenler ile altta yatan hastalığı olmayan ancak ağır pnömoni bulguları eşlik eden hastaların ağır klinik seyir gösterme açısından daha yüksek risk taşıyabileceği için yatırılarak takip edilmesi önerilmiştir (79).Ülkemizde salgının başından itibaren Sağlık Bakanlığının düzenli olarak yayınladığı Covid-19 rehberi yol gösterici olmuştur.

2.1.8.1 Semptomatik ve destek tedavisi

Hafif enfeksiyon bulguları olan hastalarda (dispne, takipne, hipoksi bulguları olmayan) üst solunum yolu enfeksiyonlarının yönetiminde istirahat, sıvı dengesine dikkat etme, sağlıklı ve dengeli beslenme gibi destekleyici tedaviler önerilir. Ayaktan takip edilecek hastalara kişisel hijyen, enfeksiyonun hane halkına bulaş yolları ve izolasyon kurallarıyla ilgili bilgilendirmenin yer aldığı DSÖ'nün yayınladığı kapsamlı bir kılavuz mevcuttur(80).

2.1.8.2 Antibiyotik tedavisi

Covid-19 enfeksiyonunun tedavisinde rutin olarak antibakteriyel tedaviye gerek yoktur. Langford ve ark'ları tarafından Covid-19 tanılı 3338 yetişkin hasta ile yapılan meta-analizde; hastaların %6,9'unda sekonder bakteriyel enfeksiyon saptanmasına rağmen, %71,9'una antibiyoterapi verildiği bildirilmiştir (81). Bu sebeple eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonun klinik veya laboratuvar kanıtı mevcut olmadıkça antibiyoterapi tercih edilmemelidir(81).

2.1.8.3 Antiviral tedavi

Çocuk hastalarda Covid-19 enfeksiyonu için onaylanmış spesifik bir tedavi yoktur. Pandeminin ilk döneminde farklı ajanlar denense de etkinliğine dair kanıtlanmış veri bulunmamaktadır.

2.1.8.3.1 Klorokin/Hidroksiklorokin

Antimalaryal bir ilaç olan klorokin ve hidroksiklorokin, ACE-2'nin glikozilasyonunu inhibe ederek virüsün hücreye girişini ve girişinden sonraki

aşamayı inhibe eder. Anti-inflamatuar ve immünmodülatör etkileri de bulunduğundan sitokin üretimini azaltırlar, konak hücrede otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe ederler (82).

Klorokin ve hidrosiklorokinin invitro olarak SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği ancak hidrosiklorokin daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (83). Çin'de hafif ila orta Covid-19 enfeksiyonu bulunan 150 hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmada; standart bakım ile standart bakım ve hidrosiklorokin kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. 28 gün sonunda viral klerens ve semptomların iyileşme hızı üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir(84).

Matthieu ve ark'ları tarafından erişkin hastalar ile yapılan başka bir çalışmada; Covid-19 ilişkili pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılarak 48 saat içinde hidrosiklorokin başlanan 84 ve başlanmayan 97 hastayoğun bakım ünitesine yatırılma ve ölüm açısından değerlendirilmiştir. Hidrosiklorokin alan ve almayan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. 8 hastada (%10) ilacı kesmeyi gerektirecek düzeyde elektrokardiyografi (EKG) değişikliği gözlenmiştir (85).

Pandeminin ilk dönemlerinde Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği(IDSA) klinik çalışmalar bağlamında azitromisin ile birlikte veya yalnız hidrosiklorokin, lopinavir/ritonavir, tosilizumab tedavilerini önermiştir(86). Aynı şekilde Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kılavuzda komplike olmayan ve hafif seyirli olgularda azitromisin kombinasyonu veya yalnız hidrosiklorokin önermiştir(87). Ancak yapılan çalışmalarda kardiyak yan etkiler görülmesi üzerine hidrosiklorokin tedavisi Mayıs 2021 tarihinde yayınlanan Sağlık Bakanlığı tedavirehberinden çıkartılmıştır.

2.1.8.3.2 Favipiravir

Favipiravir, RNA polimeraz inhibitörüdür. SARS CoV-2 üzerinde potansiyel antiviral etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Belçika'da hamsterler üzerinde yapılan çalışmada; favipiravir yüksek dozlarda SARS-CoV-2 ile enfekte hamsterlerde güçlü antiviral aktiviteye sahipken, hidrosiklorokin bu aktiviteye sahip olmadığı gösterilmiştir (88).

Covid-19 tedavisi için Xudong ve ark'ları tarafından yapılan klinik denemede 80 hastadan elde edilen ön sonuçlar,favipiravirin lopinavir/ritonavirden daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir(89).

Covid-19 tanılı çocuk hastalarda favipiravir için spesifik bir doz önerisi yoktur, ancak Ebola virüsü veya İnfluenza virüsünün tedavisinde kullanılan dozlar uygun olabilir. Sağlık Bakanlığı Covid-19 çocuk hasta yönetimi rehberinde 12-15 yaş aralığında onam alınarak, 15 yaş üstünde endikasyon doğrultusunda Favipiravir 2*1600 mg yükleme ardından 2*600 mg idame olarak 5 gün kullanılmasını önerilmiştir (90).

2.1.8.3.3 Lopinavir-Ritonavir

Lopinavir-Ritonavir proteaz inhibitörüdür ve öncelikle HIV enfeksiyonu için kullanılır. Chan ve ark'ları tarafından yapılan hayvan deneylerindeMERS ve SARS enfeksiyonuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir (91). Literatürde Covid-19 enfeksiyonu tedavisinde Lopinavir-Ritonavir ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Cao ve ark'ları tarafından Covid-19 ilişkili pnömoni tanısı doğrulanmış 199 erişkin hasta ile yapılan çalışmada; 99 hastaya Lopinavir-Ritonavir 100 hastaya ise standart tedavi verilerek karşılaştırılmıştır. Klinik iyileşmeninLopinavir-Ritonavirverilen grupta daha hızlı olduğu ve mortalitenin de belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (92).

2.1.8.3.4 Remdesivir

Remdesivir hem in vitro hem de hayvan çalışmalarında SARS-CoV-2'ye ve ilgili koronavirüslere (SARS ve MERS-CoV dahil) karşı güçlü invitro aktiviteye sahip yeni bir nükleotid analogudur (93). Şiddetli Covid-19 pnömonisi olan remdesivir alan 53 hastadan oluşan bir vaka serisinde, ortalama 18 günlük bir takipten sonra %68 oranında klinik iyileşme, %13 mortalite ve genel olarak kabul edilebilir bir toksisite profili olduğu bildirilmiştir(94).

Çocuk hastalarda Covid-19 enfeksiyonu için optimal doz ve tedavi süresi net değildir. 41 Ebola enfeksiyonu olan ve remdevisivir alan çocuk hasta ile yapılan çalışmada günde bir kez 5 mg/kg/doz (maks: 200 mg) ve ardından günde bir kez 2.5 mg/kg/doz (maks: 100 mg) şeklinde bir doz rejimi kullanılmıştır (95).

2.1.8.3.5 Tocilizumab

Tocilizumab IL-6 reseptör inhibitörüdür. Romatizmal hastalıklar ve sitokin salınım sendromu için kullanılmaktadır. Şiddetli Covid-19 hastalarında tespit edilen artmış IL-6 düzeyinden dolayı Covid-19 enfeksiyonunda faydalı olabileceği düşünülmektedir. Yılmaz ve ark'ları tarafından yoğun bakım ünitesinde yatan 10 erişkin hasta ile yapılan çalışmada tocilizumab tedavisi sonrasında ağır olgularda akut faz reaktanlarının anlamlı gerilediği, mortaliteyi azalttığı ancak uzun süreli kullanımına bağlı sekonder enfeksiyon gelişimi açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (96)

2.1.8.4 Glukokortikoidler

Covid-19 enfeksiyonuna sekonder ARDS, alta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi bir hastalık bulunmadıkça CDC glukokortikoidlerin kullanılmaması gerektiğini belirtmektedir. Aynı şekilde IDSA rehberinde kortikosteroid kullanımını düşük kanıt düzeyi bulunmasından dolayı ARDS kliniği gelişen hastalar dışında tercih edilmemesini önermiştir (97).

2.1.8.5 Noninvaziv ve invaziv oksijen desteği

Covid-19 kliniği ağır olan (solunum sıkıntısı, hipoksemi, takipne ve şok) olgularda oksijen saturasyon düzeyi $>94\%$ olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Basit veya rezervuarlı maske ile oksijenizasyon ilk tercih olmalıdır. Yeterli oksijenizasyonun sağlanamadığı, klinik durumun ilerleme gösterdiği olgularda bir üst basamak olarak yüksek akım nazal kanül ile oksijen desteği tercih edilmelidir.

Noninvaziv solunum desteğine rağmen solunum sıkıntısı bulguları devam eden, oksijen saturasyon düzeyleri $<92\%$ altında seyreden olgularda endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilatör desteği gecikmeden sağlanmalıdır (98).

2.1.8.6 İmmün plazma tedavisi

İmmün plazma tedavisi; immün sistemi patojene karşı aktive olmuş bireylerden, duyarlı bireylere tedavi veya profilaksi amacıyla antikorların aktarılması olarak tanımlanmaktadır. Hastalığı geçirip iyileşen bireylerden alınan immün

plazmadaki antikorların viremiyi baskılayabildiđi, erken immunité geliřtirerek hastalıđın erken evresinde uygulanması ile etkili olabileceđi dűřünűlmektedir. Bloch ve ark'ları tarafından řiddetli Covid-19 enfeksiyonuna sahip 10 eriřkin hastayla yapılan çalıřmada;transfüzyondan sonraki 1-3 gűn içinde semptomlarda dűzelme ve izlemlerinde akciđer lezyonlarında radyolojik iyileřmegösterdiđi bildirilmiřtir(99).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ARAŞTIRMANIN TASARIMI

Çalışmamız; tek merkezli, prospektif olarak tasarlandı. Hastaların Covid-19ilişkili pnömoni tanısı ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı çocuklardan oluşturulması planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Servisi ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Nisan 2020-Nisan 2021 tarihlerindeki Covid-19 tanısı doğrulanmış 1 ay-18 yaş arası kız ve erkek hastalardan oluşturularak karşılaştırılması planlandı.

Covid-19 pnömoni hasta grubu; serolojik olarak Covid-19 tanısı doğrulanmış hastalar arasından klinik ve akciğer tomografisinde pnömoni bulguları olan hastalardan oluşturuldu.Kontrol grubuna ise çocuk polikliniğine başvuran benzer yaş aralığındaki sağlamsağlıklı kız ve erkekler çocuklar dahil edildi. Presepsin düzeylerinin tanı anında bir kez test edilmesi planlandı. Covid-19 hasta grubundan, eşlik edebilecek sekonder enfeksiyonları belirleyebilmek ve diğer pnömoni etkenlerini eleyebilmek amacıylaRespiratuvar Sinsiyal Virüs ve İnfluenza için nazofarengeal sürüntü örneği alındı.

Çalışmaya alınması planlanan hasta ve sağlıklı kontrol grubundan, bilgilendirilmiş onam formunu (ekte sunulmuştur) imzalayarak kabul edenler çalışmaya alındı.

3.2. KLİNİK TASARIM

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

Dahil etme:

- Covid-19 (şüpheli/kanıtlanmış) pnömonisi tanısı alan hastalar için;

1. 1 aydan büyük 18 yaştan küçük hastalar

2. Aşağıdaki kriterlere göre Covid-19 ön tanısı alan ve PCR testi yapılan hastalar;

Kriterlerin Tanımlanması:

I. Epidemiyolojik Kriterler

Hane halkının değerlendirilmesi;

- Aynı hane halkı içerisinde, son 14 gün içerisinde, solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatışılan,
- Aynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan,
- Aynı hane halkı içerisinde ateşı ve öksürüğü olan, ya da ateşli veya ateşsiz solunum sıkıntısı şikayetleri olan birisinin varlığında,
- COVID-19 tanısı alan birisi ile temas hikayesinin varlığı,

II.Şikayet ve Semptom Kriterleri

- Çocuğun ateş hikayesinin varlığı ya da ölçülen ateşdeğerinin 38.0 0C veya üzerinde olması,
- Akciğer dinleme bulgularının varlığı,
- Takipne varlığı,
- Yeni başlangıçlı öksürük varlığı,
- Oda havasında, oksijen satürasyonunun %92 veya dahadşk olması,

COVID-19 PCR testi alma kriterleri;

1. I (Epidemiyolojik kriterler) ve II'den en az birer tanesinin varlığı,

2. II'den en az ikisinin varlığı (her bir şık için, başka bir nedenle ilişkili olduğunun kesin olarak gösterilememesi), 3.

Aynı hane halkı içerisinde 2 veya daha fazla sayıda

COVID-19 tanısı alan kişi varlığı,

4. 9 aydan kkk, Covid-19 tanısı alan anne bebekleri,

Çalışmaya Dahil Etmeme Kriterleri:

- **Covid-19 pnömonili hastalar için**

1. Covid-19 tanı kriterlerine uymayan hastalar

3.2.2 Klinik şiddet sınıflaması

Covid-19 pnömonili hastalarda klinik şiddeti sınıflamak için klinik özellikler, laboratuvar ve radyolojik bulguları göz önüne alınarak literatüre göre yapıldı (15).

1-) Aseptomatik enfeksiyon:

- Herhangi bir klinik semptom ve bulgu yok ve göğüs görüntüleme sonuçları normal
- PCR sonucu pozitif

2-)Hafif enfeksiyon:

- Akut üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri (ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hapşırma dahil olmak üzere)
- Fizik muayenede farenkste konjesyon olması ve oskültasyonla dinleme bulgusu yok.
- Ateşin eşlik etmediği sadece gastrointestinal semptomların eşlik ettiği bulgular (kusma, karın ağrısı, mide bulantısı, ishal vb.)

3-) Ortaenfeksiyon:

- Ateş, öksürük, hırıltı gibi semptomların eşlik ettiği pnömoni (hipokseminin eşlik etmediği)veya,
- Aseptomatik olup BT' de akciğer tutulumu bulunması

4-) Ağırenfeksiyon:

- Ateş, öksürük, hırıltı gibi semptomların eşlik ettiği pnömoni

- Dispne, takipne, hipoksi(SpO2 <%92) gibi solunum sıkıntısı bulgularının eşlik etmesi

4-) Kritik enfeksiyon:

Pnömoni ve solunum sıkıntısı bulgularına ilave olarak;

- ARDS veya solunum yetmezliğine ilerleme
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), Şok, ensefalopati, miyokard hasarı, akut böbrek yetmezliği gelişmesi

3.3. LABORATUAR TASARIMI

Covid-19 ilişkili pnömoni tanısı doğrulanmış hastalardan Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberinde yer aldığı üzere tam kan sayımı, biyokimya (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, Laktat dehidrogenaz (LDH),D-dimer, troponin, fibrinojen, C-reaktif protein ve koagulasyon tetkikleri alındı.Sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunu tespit edebilmek amacıyla prokalsitonin ile presepsin alındı.

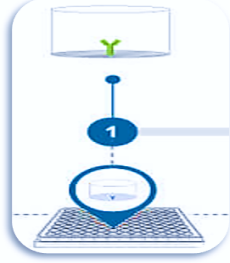
3.3.1 PRESEPSİN NUMUNE TOPLANMASI

Çalışmaya katılan çocuklardan hastaneye başvurdukları gün fizik muayenesonrası ebeveylelerinin aydınlatılmış onam formu ve çalışma detayları anlatılıp onay alındıktan sonra, ayak sırtı veya el sırtı veya antekübital bölgeden vakumlu enjektörle biyokimya, hemogram koagülasyon tüplerine kan örneği alındı. Presepsin numuneleri 3000 devirde 20 dk santrifüj edilerek 2-8 °C saklandı.

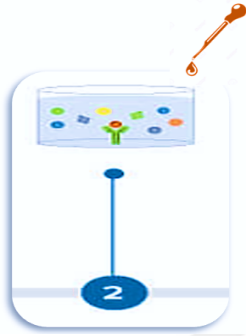
3.3.2 PRESEPSİN ANALİZİ

Presepsin analizi Bioassay Technology Laboratory marka Human Presepsin Elisa kiti (Katalog no: E3754Hu) kullanılarak yapıldı. Yıkamalar BIO-TEK ELx50 yıkayıcısında (Vermont, ABD); okumalar ise BIO-TEK ELx500 okuyucusunda (Vermont,ABD) yapıldı. Kit ölçüm aralığı 5-1000 ng/mL, sensitivitesi 2.39 ng/mL'dir.

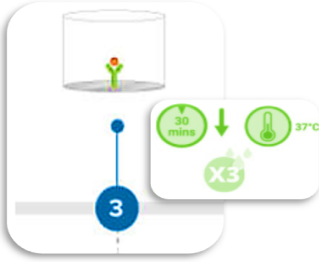
3.3.3 ELİSA YÖNTEMİNİN UYGULANIŞI



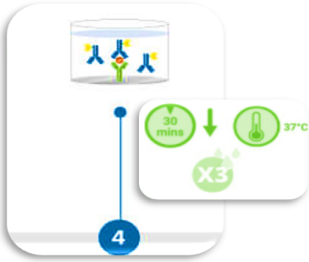
- *Standartlar seri dilüsyonla 7 farklı konsantrasyonda hazırlanarak, kuyucuklara pipetlendi.*



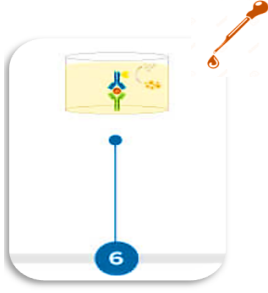
- *Plağın üzeri ışık geçirmez kağıtla kapatılarak, 1 saat 37°C'de inkübe edildi.*



- *350 µL yıkama çözeltisiyle bütün kuyucuklar üç kere yıkandı.*
- *Yıkamadan sonra kuyucuklara 100 µL detection reagent B konuldu.*



- *Tekrar üzeri ışık geçirmez kağıtla kapatılarak, 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.*
- *5 kere 350 µL yıkama çözeltisiyle kuyucuklar tekrar yıkandı.*



➤ *Yıkamanın ardından 90 µL substrat konuldu, 15 dakika 37°C’de bekletildi ve renklenme takip edildi.*

➤ *15 dakika sonra 50 µL stop solüsyon konularak reaksiyon sonlandırıldı.*



➤ *450 nm’de plate okutularak, değerler kaydedildi.*

Şekil 9: Elisa yönteminin uygulanışı

3.4 RADYOLOJİK TASARIM

Covid-19 tanısı doğrulanmış hastalardan birinci basamak tetkik olarak daha düşük radyasyon dozu nedeniyle PAAC grafisi istenmiştir. Ancak hastalığın erken döneminde ve hafif pnömoni kliniğine sahip hastalarda sensitivitesi bilgisayarlı tomografiye göre daha düşük olduğu için klinik şüphenin yüksek olduğu olgularda akciğer tomografisi istenmiştir.

Akciğer grafisinin değerlendirilmesinde aşağıda sıralanan parametreler kullanıldı;

1-)Normal veya patolojik bulguolması,

2-) Etkilenen akciğer tarafı (tek taraflı iki taraflı),

Hastaların akciğer tomografisinde saptanan bulguları COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi (CO-RADS) kullanılarak sınıflandırıldı.

CO-RADS EVRELEMESİ		
	KANIT DÜZEYİ	TOMOGRAFİ BULGULARI
CO-RADS-1	<i>Yok</i>	<i>Normal veya non-enfeksiyöz anormallikler</i>
CO-RADS-2	<i>Düşük</i>	<i>Covid-19 dışı enfeksiyon ile ilgili bulgular</i>
CO-RADS-3	<i>Belirsiz</i>	<i>Covid-19 enfeksiyon varlığı belirsiz</i>
CO-RADS-4	<i>Yüksek</i>	<i>Covid-19 için şüpheli anormallikler</i>
CO-RADS-5	<i>Çok yüksek</i>	<i>Tipik Covid-19 enfeksiyonu</i>
CO-RADS-6	<i>PCR +</i>	

Şekil 10: CO-RADS Sınıflaması

3.5 TEDAVİ

Covid-19 ilişkili pnömoni tanısı doğrulanmış hastalarda, salgının başından itibaren düzenli aralıklarla yayınlanan Sağlık Bakanlığı Covid-19 tedavi kılavuzu rehber olarak kullanıldı. Nisan 2020-Eylül 2020 tarihlerinde başvuran hastalara klorokin veya hidroklorokin tedavileri uygulandı. Eylül 2020 tarihinde yayınlanan ve düzenlemeye gidilen Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberine göre bu tarihten itibaren başvuran hastalarda favipiravir tedavisi uygulandı.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Örnekleme büyüklüğü G*PowerVersion 3.1 programı ile hesaplandı. Çalışmamızdaki veriler SPSS versiyon 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket istatistik programı ile analiz edilmiştir. Sayısal veriler ortalama, standart sapma ve medyan olarak; kategorik veriler kişi sayısı ve yüzde olarak verilmiştir. Normal dağılım şartlarını sağlamayan verilerimiz için nonparametrik testler olan Mann Whitney-U, Kruskal Wallis, Ki-kare ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde %5 hata payı ile $p < 0,005$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.7. ETİK ONAM

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 22.04.2020 tarihli 2742 karar no ile etik kurul onamı alındı (Ek1). Çalışmaya dahil edilecek tüm hastaların ebeveynlerine bilgilendirme yapıldı ve yazılı onamları alındı (Ek 2).

3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

4.1 TÜM OLGULARA AİT BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen olgu grubu hastalarının 9(%39,13)' u kadın, 14 (%60,87)' ü erkek, kontrol grubu hastalarının 12(%48)' si kadın, 13(%52)' ü erkektir. Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Olgu grubunun yaş ortalaması 137,52±68,45, (medyan 168) ay, kontrol grubunun yaş ortalaması 96,12±66,10 (medyan 84) ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo-2: Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

		Olgu		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	9	39.13	12	48.00	0,536
	Erkek	14	60.87	13	52.00	
		Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Yaş (Ay)		137,52±68,45	168,0	96,12±66,10	84,00	0,051

Olgu grubu hastaların 17(%73,91)' si normal spontan doğum (NSD), altısı (%26,09) sezaryen doğum ile doğarken, birinde (%4,35) preterm doğum öyküsü mevcuttu. Olgu grubundaki hastaların sekizinde(%34,74) altta yatan kronik hastalık bulunduğu, altısında(%26,09) ise kronik ilaç kullanım öyküsü olduğu saptandı. Hastaların 19(%82,61)' unda BCG aşısı öyküsü mevcuttu. Hiçbirinde yurtdışı çıkış öyküsü yoktu (Tablo 3).

Olgu grubu hastaların 12 (%52,17)' sinde ailede Covid-19 enfeksiyonu, yedisinde (%30,43) ailede Covid-19 enfeksiyonuna bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu(ASYE) nedeniyle hastane yatışı olduğu saptandı. Hastaların 13 (%56,52)' ünün yaşadığı evde aile bireylerinde sigara kullanımı mevcuttu (Tablo 3).

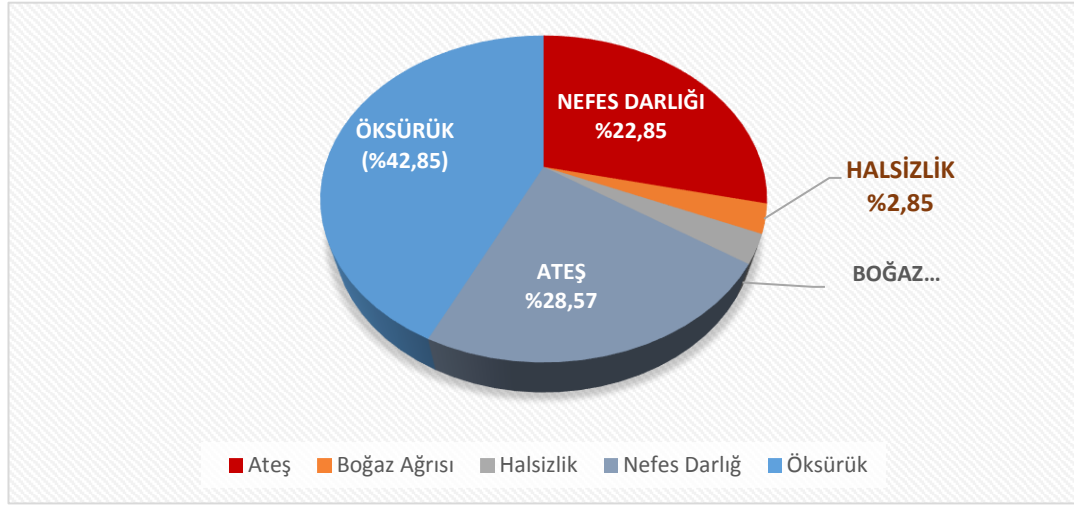
Tablo-3: Olgulara ait demografik özellikler

		Ortalama	Medyan	z	p
Cinsiyet	Kadın	685,24±936,66	247,94	-0,042	0,967
	Erkek	613,41±658,56	248,27		
Doğum şekli	NSD	781,85±842,5	247,94	-0,700	0,516
	C/S	243,89±94,62	244,91		
Doğum zamanı	Term	657,36±773,3	247,45	-0,302	0,736
	Preterm	292,82±,	292,82		
Kronik hastalık öyküsü	Evet	579,72±729,92	223,30	-0,516	0,606
	Hayır	674,47±797,71	247,94		
Kronik ilaç kullanımı	Evet	935,26±811,68	873,21	-0,980	0,354
	Hayır	537,84±736,99	246,95		
Evde sigara	Evet	446,45±587,88	236,82	-1,488	0,137
	Hayır	895,1±906,77	314,95		
BCG aşısı	Evet	724,89±811,5	247,94	0,508	0,776
	Hayır	225,35±219,14	225,35		
	Bilinmiyor	265,58±149,55	265,58		
Ailedecovid öyküsü	Evet	688,48±891,05	248,27	-0,123	0,902
	Hayır	590,28±624,17	247,94		
Ailede ASYE kliniği	Evet	934,6±1,084.97	345,22	-0,840	0,410
	Hayır	538,07±617,55	246,95		
Ailede ASYE nedeniyle yatış	Evet	822,98±1,033.52	310,15	-0,334	0,738
	Hayır	562,12±629,53	247,45		

Olgu grubu hastaların en sık başvuru yakınmaları öksürük (%42,85) ve ateş (%28,57) idi. Diğer şikâyetler sırasıyla nefes darlığı (%22,85) boğaz ağrısı (%2,85), halsizlik (%2,85) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo-4: Olguların başvuru şikayetleri

	n	%
Başvuruşikayeti	Ateş	10 28,57
	Boğaz ağrısı	1 2,85
	Halsizlik	1 2,85
	Nefes darlığı	8 22,85
	Öksürük	15 42,85



Şekil 11: Olguların başvuru şikayet dağılımı

Hastaların 19 (%82,61)' unda yapılan akciğer oskültasyonunda dinleme bulgusu (ral, ronkus vb) mevcuttu. Sekiz hastada (%34,78) ise dinleme bulgusunun yanında takipne, çekilme, hipoksi gibi solunum sıkıntısı bulguları saptandı. Hastaların klinik ve radyolojik bulgularına göre yapılan klinik sınıflamada 15 hastada (%65,22) orta, beş hastada (%21,74) ağır, üç hastada (%13,04) ise kritik klinik mevcuttu (Tablo 5).

Tablo-5: Olguların klinik bulguları

		n	%
Dinleme bulgusu	Evet	19	82.61
	Hayır	4	17.39
Solunum sıkıntısı bulguları	Evet	8	34.78
	Hayır	15	65.21
Klinik şiddet	Orta	15	65.22
	Ağır	5	21.74
	Kritik	3	13.04

Hastaların 19 (%82,61)' unun PCR sonucu pozitif iken, dört hastada PCR testi negatif saptanırken antikör düzeyi pozitif tespit edildi. 21 hastada PAAC grafisinde pnömoni lehine bulgu mevcut iken iki hastanın akciğer grafisinde patoloji bulunmamaktaydı. 17 hastanın PAAC grafisinde bilateral tutulum saptanırken dört hastada ise uilateral tutulum mevcuttu. Akciğer tomografi sonuçları Covid-19 ilişkili pnömoni ile uyumluydu(Tablo 6).

Hastaların akciğer tomografileri CO-RADS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; dördünün (%17,39) CORADS 3, sekizinin (%34,78) CORADS 4 ve 11'inin (%47,83) CORADS 6 olduğu saptanmıştır. Hastane yatış sürecinde hastalardan alınan kan kültürü örneklerinde 2'sinde (%8,70) üreme saptanmıştır (Tablo 6).

Hastaların 16'sı (%69,57) serviste takip edilirken, iki hasta ise (%8,7) servisten yoğun bakıma nakil edildi. Beş hasta (%21,74) ise ilk başvuruda yoğun bakım ünitesine alındı.

Tablo-6: Olguların radyolojik ve serolojik bulguları

		n	%
PAAC	Bulgu	Bulgu yok	2 8.6
		Patolojik bulgu	21 100
	Tutulum	Unilateral	4 %19
		Bilateral	17 80.9
BT	Pozitif	23 100	
	Negatif	0 0	
CO-RADS	Bulgu yok	0 0	
	CO-RADS 1	0 0	

	CO-RADS 2	0	0
	CO-RADS 3	4	17.39
	CO-RADS 4	6	
	CO-RADS 6	11	47.83
Antikor sonucu	Negatif	19	82.61
	Pozitif	4	17.39
PCR sonucu	Pozitif	19	82.61
	Negatif	4	17.39
Kan kültürü üreme	Evet	2	8.7
	Hayır	21	91.3
RSV-INF	Negatif	23	100
	Pozitif	0	0

PAAC: Postero-anterior akciğer grafisi, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **CO-RADS:** Covid-19 Report and Data System, **PCR:** Polymerase Chain Reaction, **RSV:** Respiratuvar Sinsisyal Virüs, **INF:** İnfluenza

Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo-7’de verilmiştir

Tablo-7: Laboratuvar sonuçları

	Ort.±S.S.	Medyan	Min	Mak
<i>Hemoglobin (g/dL)</i>	641,51±759,34	13.30	5,20	15.60
<i>Lökosit (hücre/µl)</i>	12,43±2,53	7,120	240	31,920
<i>Nötrofil (hücre/µl)</i>	8,525.65±6,581.07	3,880	10	26,590
<i>Lenfosit (hücre/µl)</i>	5,600.87±5,707.77	1,670	190	7,830
<i>Nötrofil/Lenfosit</i>	4,61±6,44	2.87	-	-
<i>Trombosit (x10³ hücre/µl)</i>	246,434±125,476	252,000	14.000	492,000
<i>CRP(mg/dL)</i>	53,27±54,43	28	0,42	168.00
<i>Presepsin (ng/ml)</i>	641,51±759,34	247.94	70,39	2,511.09
<i>D-Dimer (ng/ml)</i>	2,497.3±3,369.95	927	188	13,300
<i>CK-MB (U/L)</i>	122,44±199,37	0.7	0	69.30
<i>Troponin (ng/mL)</i>	7,34±18,86	3.5	0	26,457
<i>Ferritin (ng/ml)</i>	1,788.73±6,824.72	203.5	5	6,379
<i>LDH (U/L)</i>	677,45±1,395.99	281	34	1,587
<i>AST (U/L)</i>	358,78±301,18	32	12	174
<i>ALT (U/L)</i>	44,78±36,47	25	9	109
<i>BNP (pg/ml)</i>	37,82±28,63	70.5	6	9,438
<i>Sedim</i>	37,82±28,63	14	1	66
<i>Prokalsitonin (µg/L)</i>	6,46±26,52	0.15	0	125

CRP: C-reaktif Protein **PCT:** Prokalsitonin **CK:** Kreatin-kinaz **LDH:** Laktat

Dehidrogenaz AST: Aspartat aminotransferaz **ALT:** Alanin aminotransferaz **BNP:**

Brain Natriüretik Peptid

Olgular incelendiğinde 16 hastanın (%69,57) serviste, 2 hastanın (%8,7)serviste izlenirken yoğunbakım ünitesinde takip ihtiyacı olması nedeniyle nakil olduğu, 5 hastanın (%21,74) ise direkt yoğun bakım ünitesinde takip edildiği saptanmıştır (Tablo 8).

Sekiz hastaya izlemleri sırasında (%34,78) oksijen desteği uygulandı. Oksijen desteği alan hastalar arasında 5 hastanın (%62,5) non-invaziv, 3 hastanın (%37,5) ise entübasyon ihtiyacı oldu (Tablo 8).

Hastalara verilen tedaviler incelendiğinde antiviral ile birlikte antibakteriyel tedavi alan 11 hasta (%47,82), yalnızca antiviral tedavi alan 8 hasta (%34,74), yalnızca antibakteriyel tedavi alan 2 hasta (%8,7), antibiyotiksiz izlem yapılan 2 hasta (%8,7) saptanmıştır. Antiviral tedavi verilen hastaların 15'ine (%78,9) hidrosiklorokin, 6'sına (%31,5) klorokin, 8'ine favipiravir (%42,11) ve 1 hastaya (%5,26) ise ritonavir tercih edildi (Tablo 8).

Hastaların prognozu incelendiğinde 20'si (%86,96) şifa ile taburcu olurken, 3'ü (%13,04) ise izlemleri sırasında kaybedildi (Tablo 8).

Hastalar kullanılan tedavi ve prognoz dağılımı Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8: Olguların tedavi ve prognoz durumlarına ait özellikler

		n	%
Hastaneye yatış	Servis yatışı	16	69,57
	Servisten YBÜ geçişi	2	8,70
	YBÜ yatışı	5	21,74
Oksijen desteği	Evet	8	34,78
	Hayır	15	65,22
Oksijen destek türü	NINV	5	62,50
	INV	3	37,50
Tedavi türü	Antiviral	8	34,74
	Antibakteriyel	2	8,70
	Antibiyotiksiz izlem	2	8,70
	Antiviral		
	ve	11	47,82
Antiviraltedavi	Klorokin	6	31,5
	Hidrosiklorokin	4	21,05

	Favipiravir	8	42.11
	Ritonavir	1	5.26
Kortikosteroid	Evet	0	0.00
	Hayır	23	100.00
Prognoz	Taburcu	20	86.96
	Ölüm	3	13.04

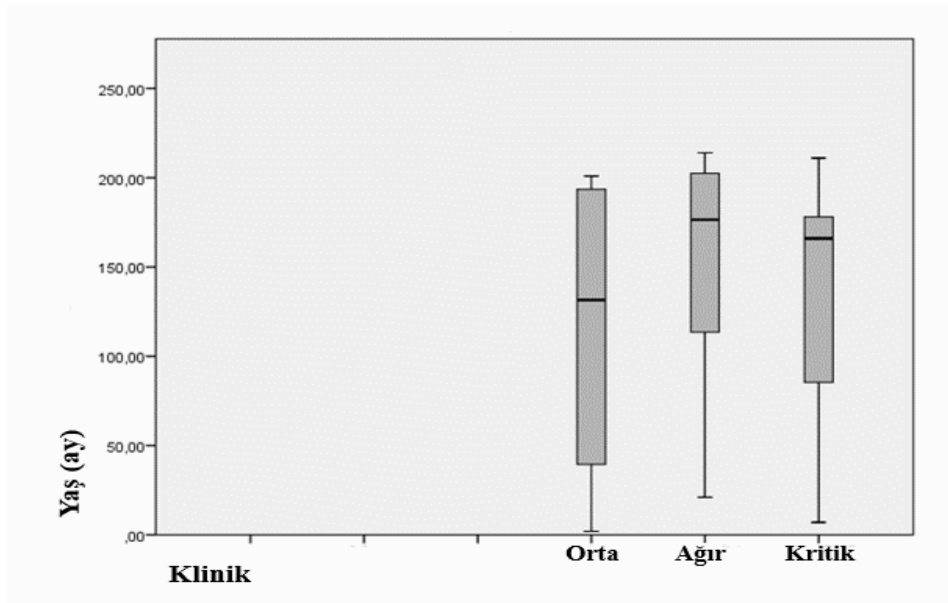
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi NINV: Non-invaziv INV: İnvaziv

Hastaların klinik şiddet ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo-9: Hastaların klinik şiddet ile yaş arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Ortalama	Medyan	χ^2	p
Klinik şiddet	Orta	117±94,24	131.50	0,586	0,444
	Ağır	153±67,69	176.50		
	Kritik	134±63,78	166.00		

χ^2 : Ki-Kare Testi



Figür 1: Yaş ile klinik şiddet ilişkisine ait histogram grafiği

Solunum desteği ile presepsin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. INV alan hastaların NINV desteği alanlara göre presepsin değeri istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanmıştır (p=0,036).

Tablo 10: Olguların solunum desteği ile presepsin değeri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Ortalama± S.S.	Medyan	z	p
Solunum desteği	NINV	171,3±72,73	159,83	-2,2360	0,036
	INV	1,254.82±870,59	1.749,96		

NINV: Non-invaziv INV: İnvaziv

Olgu ve kontrol grupları arasında presepsin değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Olgu grubunda presepsin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanmıştır(p=0.001).

Tablo 11: Olgu ve kontrol gruplarının presepsin değerlerinin karşılaştırılması

	Olgu		Kontrol		p
	Ortalama± S.S.	Medyan	Ortalama± S.S.	Medyan	
Presepsin	641,51±759,34	247,94	251,93±563,36	73,80	0,001

Yoğunbakım nitesi ve serviste yatan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında CRP (p=0,002), PCT (p=0,019), ferritin (p=0,038) ve BNP (p=0,028) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Dört laboratuvar değeri yoğunbakımnitesinde yatan hastalarda serviste yatanlara göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 12: Yoğun bakım ünitesi ve serviste yatan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	YBÜ yatış		Servis yatış		z	p
	Ortalama± S.S.	Medyan	Ortalama± S.S.	Medyan		
<i>Hemoglobin(g/dL)</i>	11,0±3,5	11.7	13,05±1,8	13.5	-1,438	0,150
<i>Lökosit(hücre/µl)</i>	8,762.86±6,243.7	7,120	8,421.88±6,920.3	6,670.0	-0,535	0,593
<i>Nötrofil(hücre/µl)</i>	6,924.29±4,495.0	5,830	5,021.88±6,206.8	2,915.0	-1,47	0,142
<i>Lenfosit(hücre/µl)</i>	1,410.±1,716.1	740	2,644.38±2,100.6	1,810.0	-1,804	0,071
<i>Trombosit (x103 hücre/µl)</i>	189,714±137,656	182,000	271,250±115,558	254,000	-0,935	0,350
<i>CRP(mg/dL)</i>	111,71±44,5	123	27,71±35,5	12.2	-3,14	0,002
<i>PCT (µg/L)</i>	22,05±50,5	1.6	0,78±1,8	0.1	-2,355	0,019
<i>Presepsin (ng/ml)</i>	408,01±595,4	236.8	743,67±816,9	301.5	-1,269	0,204
<i>D-Dimer (ng/ml)</i>	4,933.0±4,514.3	4,220	1,431.6±2,127.2	672.5	-1,905	0,057
<i>CK (U/L)</i>		53	68±29	65	-0,408	0,684
<i>CK-MB (U/L)</i>	208±311,9	35.2	2,28±3,2	0.5	-1,386	0,166
<i>Troponin (ng/mL)</i>	3,782.22±9,998.6	0.1	44,43±106,6	8.4	-0,348	0,728
<i>Ferritin (ng/ml)</i>	1,518.29±2,265.2	274	285,07±453,4	95.4	-2,079	0,038
<i>LDH (U/L)</i>	512,43±493,4	363	291,56±140,8	266	-1,203	0,229
<i>AST (U/L)</i>	68,57±56,8	33	34,38±16,8	28.5	-1,337	0,181
<i>ALT (U/L)</i>	40±24,5	40	36,8±31,1	23	-0,282	0,778
<i>BNP (pg/ml)</i>	7,453.00±2,807.2	7,453	276±622,4	55	-2,191	0,028
<i>Sedim</i>	35,4±25,2	35	19,45±22,3	13	-1,022	0,307

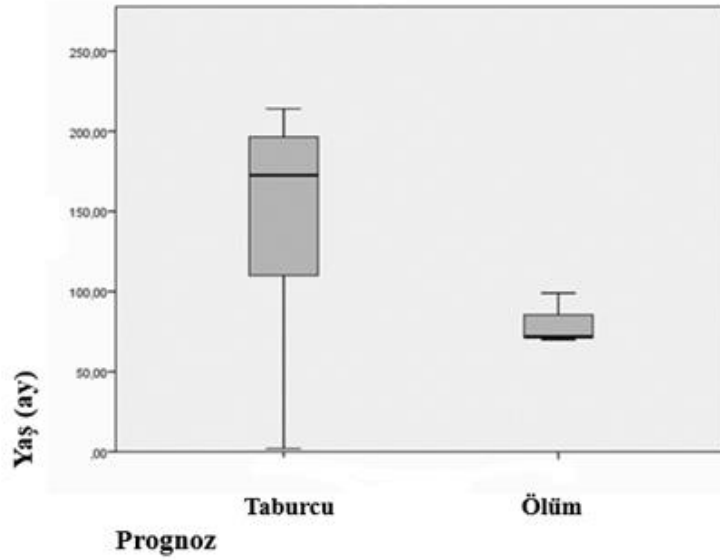
CRP: C-reaktif Protein *PCT*: Prokalsitonin *CK*: Kreatin-kinaz *LDH*: Laktat Dehidrogenaz *AST*: Aspartat aminotransferaz *ALT*: Alanin aminotransferaz *BNP*: Brain Natriüretik Peptid

Hastaların yaş ile prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo-13: Hastaların yaş ile prognoz arasında ilişkinin değerlendirilmesi

		Ortalama± S.S.	Medyan	χ^2	p
Prognoz	Taburcu	146±69,30	172.5	-1,735	0,083
	Ölüm	80±16,20	72		

χ^2 : Ki-Kare Testi



Figür 2: Yaş ve prognoz ilişkisine ait histogram grafiği

5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2; Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış ve hızla yayılarak tüm dünyayı etkileyen bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Covid-19 enfeksiyonu erişkin hastalarda soğuk algınlığından, pnömoni, ARDS ve ölümle sonuçlanan değişken bir klinik ile seyretmektedir. Nitekim Ağustos 2021 tarihine kadar 200 milyon Covid-19 tanılı vaka tespit edilmiş olup, 4 milyon hasta hayatını kaybetmiştir.

Çocuk hastalarda ise erişkin hastalara göre kliniğin asemptomatik veya daha hafif seyrettiği gösterilmiştir. Her ne kadar çocuk hastalarda Covid-19 nedeniyle ölüm bildirilmemiş olsa da 5829 hasta ile yapılan meta-analizde hastaların %7' sinin ağır, %5'inin ise kritik kliniğe sahip olduğu bildirilmiştir (100).

Çocuklarda Covid-19 enfeksiyonu ile ilgili çalışmaların sınırlı olması, Covid-19 tanılı çocukların tedavisine yönelik bugün için bilimsel kanıt düzeyi kuvvetli veri bulunmaması nedeniyle tedavi seçenekleri erişkin hastalar üzerinde yapılan çalışmalar ile planlanmıştır. Pandeminin ilerleyen dönemlerinde tedavi seçeneklerinde gereksiz antibiyotik kullanımı ve yan etki gibi kriterler göz önüne alınarak güncellemeler yapılmış olsa da ilk dönemlerde veri kısıtlılığından dolayı değerlendirme yapılamamıştır.

Covid-19 enfeksiyonunun, klinik seyrinin değişken olması nedeniyle klinik sınıflama yapılarak tedavi yaklaşımının ve yoğun bakım ihtiyacının belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu sebeple klinik seyri öngörmede klinisyenlere yardımcı olabilecek prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Rutin kullanılan belirteçler tanıda yardımcı olmakta zayıf kalmaktadır bu nedenle zamanlarda yeni belirteçler ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bakteriyel pnömoni ve sepsis erken tanısında presepsinin Covid-19 hastalığında akciğer tutulumuna bağlı olarak yükseldiği, prognostik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda ağır ve kritik seviyede Covid-19 enfeksiyonuna sahip akciğer tutulumu olan olgular değerlendirmeye alındı. Klinik bulguları Covid-19 pnömonisi ile uyumlu hastaların tanısı PCR testi ile doğrulandı, negatif saptanan 4 hastanın

antikor testi pozitif saptandı. Olguların kontrol grubu ile presepsin düzeyleri karşılaştırılarak morbidite ve mortalite ile ilişkisigüncel literatürler eşliğinde değerlendirildi.

Dong ve ark'ları tarafından 2135 çocuk hasta ile yapılan çalışmada Covid-19 enfeksiyonudoğrulanmış hastaların %56,6'sını erkek, %43,3'ünü ise kız hasta grubu oluşturduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %11,7' si 1 yaş altı, %18' i 1-5 yaş arası, %48,1' i 5-15 yaş arası, %21,4' ü 15 yaş üstü hasta popülasyonundan oluştuğu saptanmıştır (12). Bingbing ve ark'ları tarafından 6951 çocuk hastada yapılan meta-analizde hastaların %54' ünü erkekler, %46'sını ise kız hastaların oluşturduğu tespit edilmiştir (101). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalarımızın 14 (%60,87)' ünü erkek popülasyon oluştururken, dokuzunu (%39,13) kız popülasyon oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 11.4 ($\pm 5,7$), medyan değeri 14 ay olarak saptandı. En sık hastalık görülen yaş aralığı 15-18 yaş (%39) olurken sırasıyla 5-15 yaş (%34,7), 5 yaş altı (%26) izledi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Covid-19 enfeksiyonu için erişkin hasta grubunda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, maligniteler, immunsupresif tedavi alma veya organ nakli, kronik böbrek yetmezliği, obezite ve sigara kullanımı gibi altta yatan hastalıklar mortalite açısından risk oluşturmaktadır. Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar sınırlı olsa da Tsankov ve ark'ları tarafından 275,661 çocuk hasta ile yapılan meta-analizde 9,353 hastada altta yatan kronik hastalık bulunduğu saptanmıştır. Özellikle hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, malignite ve obezitenin Covid-19 yakalanma riskini ve mortalitesini arttırdığı saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızda da sekiz hastanın (%34) altta yatan hastalığı mevcuttu. Dört hastamızda malignite, ikisinde santral sinir sistemi hastalığı ve birinde ise kardiyovasküler hastalık vardı. Altı hasta ise kronik hastalık nedeniyle düzenli ilaç kullanmaktaydı. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da altta yatan kronik hastalığın bulunmasının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Nitekim 4 hastanın oksijen desteği ile yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olduve bu hastaların 3'ü ise kaybedildi.

BCG aşısının, diğer enfeksiyonlara karşı heterolog koruyucu etki gösterdiği ve mikobakteriyel olmayan enfeksiyonlara bağlı bebek ölümlerini azalttığı gösterilmiştir. BCG aşısının yapılan çalışmada Covid-19 enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilse de bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır(102). Hastalarımızın özgeçmişinde BCG aşısını sorguladığımızda 19 hastanın (%82,6) aşı olduğu, iki hastanın (%8,7) yabancı uyruklu olması ve aşı kartının görülemediği nedeniyle belirlenemediği, iki hastanın (%8,7) ise yaptırmadığı görülmüştür. Aşı yaptırmayan hastalardan birinin klinik seyri ölüm ile sonuçlanmış olup altta yatan santral sinir sistemi hastalığı ve Covid-19 enfeksiyonuna bağlı olduğu ön planda düşünüldü.

Covid-19 enfeksiyonuna yakalanma riskini arttıran en önemli faktörlerden birinin hasta aile üyelerine ev içi temas yolu ile bulaş olduğu bilinmektedir. Choi ve ark'larının 257 hasta ile yaptığı bir araştırmaya göre, enfekte çocukların 183'ünün (%71,2) ev içi teması olduğu bildirilmiştir(103). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastalarımızın 12(%52,17)' sinde ev içi temas saptandı. Altı hastamızın (%26) aile üyesinde ise Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastane yatışı mevcuttu.

Sigara kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar bronşial ve alveoler epitellerde ACE-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak Covid-19 enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırdığını göstermiştir (104). Dai ve ark'ları tarafından 1547 erişkin Covid-19 enfeksiyon tanılı hasta ile yapılan çalışmada sigara kullanan 145 hastada mortalite ve morbiditenin ciddi oranda arttığı saptanmıştır (105). Literatürle uyumlu olarak yaptığımız çalışmada 13 hasta (%56,52)' nin aile bireylerinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalardan 4'ünde ailede sigara kullanım öyküsü bulunmakta ve bu hastaların 2'sinin invaziv solunum desteği ihtiyacı olduğu saptandı.

Çocuklarda Covid-19 enfeksiyonu yetişkinlere kıyasla asemptomatik veya hafif seyretme oranı daha yüksek olsa da ağır ve kritik düzeyde kliniğe sahip hastalar azımsanmayacak düzeydedir(106). Bialek ve ark'ları tarafından 745 Covid-19 pozitif hasta ile yapılan çalışmada 147 hastanın (%19,7) orta-ağır düzeyde olduğu ve hastane yatışı gerektiğini, 15 (%2) hastanın ise kritik düzeyde olduğu ve yoğun bakım ünitesi yatışı gerektiğini bildirmişlerdir (8). Dong ve ark'ları tarafından Covid-19 tanısı

doğrulanmış 728, toplam 2135 hasta ile yapılan çalışmada hafif ve orta kliniğe sahip hastalar tüm hasta grubunun %94' ünü oluştururken; ağır ve kritik düzeyde kliniğe sahip hastalar ise %5,8 ile azımsanmayacak düzeydesaptanmıştır (15). Literatürde yer aldığı şekliyle klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularını göz önüne alarak yaptığımız klinik sınıflamada 15 hasta (%65,2) orta, beş hasta (%21,7) ağır ve üç hasta (%13) ise kritik kliniğe sahipti.

Lu ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada ateş ve öksürük çocuklarda en sık bildirilen semptom olarak saptanmıştır(36). Amerika Birleşik Devletleri'nde291 çocuk ile yapılan bir başka vaka serisinde, hastaların%56'sında ateş, %54'ünde öksürük ve %13'ündenefesdarlığı saptandığı bildirilmiştir.Çocukların %73'ünde en az bir semptom gözlenmiş olup boğaz ağrısı, kas ağrısı, baş ağrısı ve ishalnadiren de olsa bildirilmiştir(8). Literatürle uyumlu olarak hastalarımızda en sık başvuru yakınması öksürük (%42,85) olurken, 2. sıklıkta ateş (%28,57) izlemektedir. Sekiz hasta (%22,85) nefes darlığışikayeti ile başvururken, 1 hastada boğaz ağrısı, 1 hastada ise halsizlik ilk yakınma idi.

Covid-19 enfeksiyonundalaboratuvar bulguları hastalığın morbidite ve mortalitesini öngörmede çok önemlidir. Henry ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada laboratuvar bulguları arasında en yaygın görülen hematolojik anormallik lenfopenidir.Covid-19 PCR pozitif olan hafif ve ağır hastaları içeren 22 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, Covid-19 PCR pozitif hastalar arasında ağır geçirenlerin, hafif geçirenlere göre lenfosit sayısının daha düşük, nötrofil sayısının ve nötrofil/lenfosit oranının (NLO) anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalığın prognozunu belirlemede NLO parametresinin erken bir belirteç olabileceğini göstermiştir (46). Çalışmamızda ortalama NLO değeri4,61±6,44, median değeri 2.87 saptanmıştır. Yaş gruplarına göre referans değerlerine bakıldığında NLO değerinin hasta grubumuzda yüksek olduğu saptanmıştır.

Ağır ve kritik kliniğe sahip hastalarda hematolojik anormallik olarak trombositopeni de göz önünde bulundurulması gereken prognostik faktördür. Lippi ve ark'ları tarafından 1779 yetişkin 399'u (%22,4) ağır Covid-19 enfeksiyonuolan hastalarla yapılan meta-analizde trombosit sayısının düşüklüğü ile mortalite arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.Çalışmamızda trombosit düzey ortalaması 246,434.78±125,476.48, median değeri 252.000 olarak saptanmıştır. 5 hastamızda trombositopeni saptanmış olup; 2 hastamızda malignite kaynaklı olduğu

düşünülmüştür. Trombositopeni ve prognoz ile ilgili literatürle uyumlu olarak salah ile taburcu edilen 20 hastanın (%86,96) sadece 2'sinde trombositopeni saptandı.

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı oluşan inflamasyon ve sitokin fırtınası sonucunda akut faz reaktan yüksekliği görülmektedir. Henry ve ark'larının 624 çocuk hasta ile yaptığı meta-analizde ağır kliniğe sahip hastalarda en sık artan akut faz reaktanı CRP (%61,5) ve prokalsitonin (%72,7) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada IL6, IL-10 , TNF- α gibi sitokin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır(53). Huang ve ark'ları tarafından Covid-19 enfeksiyonu doğrulanmış 41 hasta ile yapılan çalışmada prokalsitonin düzeyleri normal olarak bulunmuş olup, yoğunbakımda takip edilen ve sekonder bakteriyel enfeksiyon eşlik eden 3 olguda yüksek tespit edildi(31). Çalışmamızda CRP düzeylerinin ortalama değeri 53,27 \pm 54,43, median değeri ise 28 mg/L saptanırken, 18 hastamızda (%78) CRP düzeyleri normal aralığın üstünde bulundu. Prokalsitonin düzeylerinin ortalama değeri 6,46 \pm 26,52, median değeri 15 ng/ml olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hastaların çoğunluğunda prokalsitonin normal aralıkta saptanmış olup, yoğun bakım ünitesinde takip edilen olguların 4'ünde (%57) prokalsitonin yüksek tespit edildi.

Her yıl sepsis ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar nedeniyle milyonlarca insan ölmektedir. Bu nedenle enfeksiyonları öngörmede biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Monosit, makrofaj ve nötrofil yüzeylelerinde bulunan, bakteriyel enfeksiyonlarda CRP ve prokalsitoninden çok daha hızlı artan presepsinle ilgili çalışmalar umut vadetmektedir. Aliu-Bejta ve ark'ları tarafından yapılan 66 sepsis ile 34 septik şok hastasının karşılaştırıldığı çalışmada; septik hastalarda başvuru sırasında presepsin konsantrasyonları ne kadar yüksekse ve düşüşü ne kadar yavaşsa, klinik tablonun o kadar şiddetli olduğunu ve septik şok geçirme olasılığının o kadar yüksek olduğunu göstermiştir(10).

İtalya'da Covid-19 enfeksiyonu doğrulanmış, 21'i yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve toplam 75 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada; presepsin düzeyi >250 ng/L üzerinde seyredenlerin düşük düzeyli hastalara göre yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır(59). Çalışmamızda literatürün aksine yatış süresi ile presepsin düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Fukada ve ark'ları tarafından Covid-19 pnömonili 6 çocuk hasta ile yapılan çalışmada presepsin düzeyinin hastaların akciğer bulgularının düzelmesiyle azaldığı, akciğer hasarı ile korele olabileceğini ve şiddetli Covid-19 için prognostik bir biyobelirteç olarak kullanabileceğini belirtmişlerdir (13). Çalışmamızda yer alan hastaların presepsin düzeylerinin ortalama değeri $641,51 \pm 759,34$, median değeri 250 pg/ml olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında presepsin değerleri incelendiğimizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Olgu grubunda presepsin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptandı ($P=0.001$).

Serum ferritin düzeyi, vücuttaki demir depolarının göstergesi olmasının yanında inflamatuvar süreçte yükselen bir belirteçtir. Ferritinin Covid-19 enfeksiyonu sürecinde prognostik bir değer olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Tanıda yüksek ferritin düzeyi olan hastaların daha ciddi Covid-19 ile seyrettiği, yoğun bakım ihtiyacının ve mortalitenin daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmektedir(63). Henry ve ark'ları tarafından 21 çalışma 3377 hasta ile yapılan çalışmada serum ferritin ve bir başka inflamasyon göstergesi olan ESH düzeyinin Covid-19 enfeksiyonunda mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (55). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda ferritin ortalama değerleri $677,45 \pm 1,395.99$ ng/ml, median değeri 203.5 ng/ml saptandı. Yoğun bakımda takip edilen 7 hastada (%100) ferritin düzeyi yüksek, ölen 3 hastada ferritin düzeyi >1000 ng idi. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların serviste yatan hastalara göre ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,038$).

Covid-19 enfeksiyonunda DIC ve sepsis gelişmeden dekoagulopati görüldüğü için bu tabloya "**Covid-19 ilişkili koagulopati**" adı verilmiştir. Henüz patogenezi tam bilinmemekte olup trombo-inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Connor's ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artma, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTZ) uzama saptanmıştır. Ayrıca başvuruda D-dimer yüksekliğinin olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur (107). Çalışmamızdaki hastaların D-dimer ortalama değeri $2,497.30 \pm 3,369.95$, median değeri 927 ng/mL olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak yoğun bakım ünitesinde takip edilen 6 hastada (%85) D-dimer yüksek bulundu.

Covid-19 enfeksiyon kesin tanısında mikrobiyolojik doğrulama gerekmektedir. DSÖ, şüphelenilen hastalardan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntünün kombine alınmasını önermektedir. İlk alınan RT-PCR örneği negatif saptanan fakat klinik şüphe devam eden hastalardan örnek alımının tekrarlanması gerektiği belirtilmektedir. Serum antikor tayini hastalığın erken döneminde negatif saptanacağı için rutin kullanımda önerilmemektedir ancak güçlü klinik şüphe durumunda mikrobiyolojik tanıyla destekleme amacıyla kullanılabilir(64). Çalışmamızda yer alan 19 hastada (%82,7) RT-PCR sonucu pozitif saptanırken, 4 hastada (%17,3) 2 kez alınan sürüntü örnekleri negatif saptanmış; serum antikor düzeyleri pozitif saptanmıştır.

Covid-19 tanısında radyolojik görüntüleme olarak çocuk hastalarda ilk basamak olarak klinik şüphe durumunda akciğer grafisi istenmektedir. Ancak hastalığın erken döneminde veya hafif akciğer tutulumunda anormal bulgu göstermeyebilir. Çocuk hastalarda rutin kullanımda erişkin hastaların aksine akciğer tomografisi önerilmemektedir. Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberine göre klinik ve laboratuvar bulgularıyla Covid-19 enfeksiyonundan şüphelenilen, solunum sistemi bulguları akciğer grafisi ile açıklanamayan ya da kliniğinde kötüleşme olan hastalarda klinisyen tercihinine göre gerekirse düşük doz akciğer tomografisi çekilmesi önerilmektedir (87). Xia ve ark'ları tarafından Covid-19 enfeksiyonu doğrulanmış 20 çocuk hasta ile yapılan bir seride 10 hastada bilateral tutulum saptanırken, 6 hastada ise unilateral tutulum saptanmıştır. En yaygın patolojik bulgu ise buzlu cam görünümüdür (%60). Konsolidasyon ve nodüler tutulum saptanan hastaların 8' ine (%40) koenfeksiyon eşlik ettiği belirtilmiştir. Bu sebeple çocuklarda Covid-19 tanısında radyolojik tanının tek başına yeterli olmayacağı vurgulanmıştır (108).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza katılan hastaların akciğer grafilerinde 17 hastada bilateral tutulum mevcutken 4 hastada unilateral tutulum saptandı. 2 hastada ise akciğer grafisinde patoloji izlenmeyip akciğer tomografisinde tespit edildi. Akciğer tomografisinde 17 hastada bilateral tutulum, 4 hastada ise unilateral tutulum saptandı. En yaygın patolojik bulgu olarak buzlu cam görünümü mevcuttu (%69). Koenfeksiyon açısından hastalardan Respiratuvar Sinsiyal Virüs ve İnfluenza sürüntü örnekleri alınmış olup negatif sonuçlandı.

Covid-19 enfeksiyonu tespit edilen çocuk hastalarda özgün ve kanıtlanmış bir tedavi önerisi yoktur. Klinik durumun şiddeti ve ilaçların yan etkileri göz önüne alınarak hastalarda tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Ağır veya kritik hastalarda akciğer tutulumu nedeniyle oksijen gereksinimi ile mekanik ventilasyon ihtiyacı olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Li ve ark'ları tarafından 96 çalışma ve 7004 çocuk hasta ile yapılan meta-analizde hastaların %17,4'ünün oksijen gereksinimi, %8,7'sinin mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunu saptamışlardır (101). Bir başka çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen ağır veya kritik kliniğe sahip hastanın 6' sında (%75) oksijen desteği gerektiği, 2 hastanın (%25) mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunu saptamışlardır (75). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda yer alan ağır veya kritik kliniğe sahip 7 hastanın tamamının oksijen desteği aldığı, 3 hastanın (%13) ise mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu saptandı.

Pandeminin ilk döneminde medikal tedavi seçenekleri erişkin hastalar ile yapılan çalışmalar referans alınarak tercih edilse de ilerleyen dönemlerde etkinlik, yan etki gibi durumlar değerlendirilerek düzenlenmiştir. Nitekim Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 28 Mart 2020 tarihinde yayınlamış olduğu acil kullanım endikasyon önerisini 15 Temmuz 2020 tarihinde geri çekmiştir. Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberinde yayınladığı Klorokin tedavisini 2020 yılında kaldırarak Favipiravir olarak düzenlemiştir. Hoang ve ark'ları tarafından 26 ülkeden 131 çalışma ve 7780 hasta ile yapılan derlemede ülkelerin tedavi tercihleri farklılık göstermektedir. Tedavi verildiği belirlenen 614 hastada en sık verilen tedavi interferon (%41) olurken sırasıyla remdesivir (%21,8), bitikisel tedavi ile yatak istirahati (%20,5) antibiyoterapi (%20,2), lopinavir/ritonavir (%11,6), oseltamivir (%8,6) ve hidrosiklorokin (%7,8) izlemiştir. Önemli bir nokta; sekonder bakteriyel enfeksiyon açısından doğrulama yapılmalı, tespit edilmedikçe ampirik antibiyoterapi başlanmaması gerektiğidir. Nitekim Kanada'da 154 çalışmanın incelendiği meta-analizde ampirik antibiyotik tedavisi alan çocuk hastaların sadece %8,6' sında sekonder bakteriyel enfeksiyon doğrulanmıştır.

Hastalarımıza verilen tedaviler güncel rehberlere göre düzenlenmiştir. Literatürde yer aldığı gibi çalışmamızda 8 hasta (%34,74) yalnızca antiviral tedavi alırken, 2 hasta (%8,7) yalnızca antibakteriyel tedavi almıştır. 11 hasta (%47,82) ise antiviral ile antibakteriyel tedaviyi kombine almıştır. 2 hasta (%8,7) ise semptomatik

tedavi ile takip edilmiştir. Antiviral tedavi seçiminde 6 hastada klorokin (%31,57) kullanılırken, 4 hastada hidroklorokin (%21,05), 8 hastada favipiravir (%42,11) ve 1 hastada ise Ritonavir (%5,26) tercih edilmiştir. Antibakteriyel tedavi başlanan 2 hastada (%15,4) kan kültüründe üreme saptanmıştır. 2 hastanın da presepsin düzeyi normal aralığın üstünde saptanmıştır.

Çocuk hastalarda Covid-19 enfeksiyonu erişkin hastalara göre asemptomatik veya hafif klinik ile seyretmektedir. Cui ve ark'ları tarafından 48 çalışma ve 5829 çocuk hasta ile yapılan meta-analizde çocuk hastalarda prognoz erişkin hastalara göre daha iyi olduğunu ancak ağır (%7) ve kritik (%5) hasta sayısı azımsanmayacak düzeyde olduğunu belirtmişlerdir (100). McCormick ve ark'ları tarafından Covid-19 ile ilişkili 112 çocuk ve adolesan hasta ölümün yer aldığı çalışmada 96 hastanın (%86) altta yatan bir hastalığı mevcuttu. En sık altta yatan hastalıklar obezite (%42), astım (%29) ve gelişimsel bozukluklar (%22) olarak saptanmıştır. 69 hastada ise ölümün bir diğer nedeni komplikasyon gelişmesi olarak tespit edilmiştir. Yaygın komplikasyonlar olarak akut solunum yetmezliği (%82), akut böbrek yetmezliği (%34), MIS-C (%14) saptanmıştır (109). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çocuk hastalarda prognoz erişkin hastalara göre daha iyi seyretmektedir. Nitekim 20 hasta (%87) taburcu edilirken 3 hasta kaybedilmiştir. Kaybedilen 3 hastanın ise altta yatan hastalığı bulunmaktaydı. 2 hastada sepsis, 1 hastada ise DIC tablosu gelişmiştir. Hastaların ölüm nedeni bu sebeplere bağlanmıştır. Hastaların yaş ile prognoz ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

6. SONUÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2020-2021 yılları arasında prospektif olarak yapılan bu çalışmayla, Covid-19 ilişkili pnömoni tanısıyla takip edilen çocuk hastaların presepsin düzeyi ile hastalığın morbiditesi ve mortalitesini öngörmedeki etkinliğini belirlemek, sekonder bakteriyel enfeksiyon eşlik etmeyen olgularda gereksiz antibiyoterapi verilmesinin önüne geçmek amaçlanmıştır.

- 1- Covid-19 ilişkili pnömoni kliniği erkek popülasyonda (%60,87) daha yüksek tespit edilmiştir. Hastalık en sık adolesan yaş grubunda görülmüştür (%39,2).
- 2- Covid-19 ilişkili pnömoni tanısıyla izlenen tüm hastalarda en sık başvuru şikayeti ateş ve öksürük olarak saptanmıştır.
- 3- Covid-19 ilişkili pnömoni tanısıyla izlenen hastalarda presepsin düzeyi anlamlı olarak yükselmiştir ($p=0.001$).
- 4- Non-invaziv veya invaziv solunum desteği alan hastalarda, almayan hastalara göre presepsin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.036$).
- 5- Yoğunbakım ünitesinde takip edilen hastalarda presepsin düzeyi yüksek saptanmıştır ancak serviste yatan hastaların presepsin düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,204$).
- 6- Yoğunbakım ünitesinde takip edilen ve sekonder bakteriyel enfeksiyon eşlik eden hastalarda prokalsitonin düzeyi, serviste takip edilen hastalara göre yüksek saptanmıştır ($p=0.019$).
- 7- Yoğunbakım ünitesinde takip edilen ağır ve kritik Covid-19 kliniğine sahip hastalarda ferritin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p=0.038$).
- 8- Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO); ağır ve kritik Covid-19 ilişkili pnömoni tanısıyla izlenen hastalarda anlamlı olarak yükselmektedir.

- 9-** Çalışmamızda Covid-19 ilişkili pnömoniye eşlik eden malignite, santral sinir sistemi hastalığı gibi altta yatan hastalığın bulunmasının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır.
- 10-** Antibiyotik başlanan ve sekonder bakteriyel enfeksiyon eşlik etmeyen hastaların prokalsitonin düzeyleri düşük saptanmıştır, presepsin ile bu ilişki bulunamamıştır. Covid-19 ilişkili pnömoniye eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonu tespit etmede; presepsinin prokalsitonine üstünlüğü saptanmamıştır.
- 11-** Covid-19 ilişkili pnömonide altta yatan hastalığı bulunmayan ve komplikasyon gelişmeyen olgularda erken tanı ve etkin tedaviyle hastalığın prognozu iyi seyretmiştir. Yaş ile prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

7.KAYNAKÇA

1. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Wkly.* 2020;2(4):61–2.
2. N S Zhong, B J Zheng, Y M Li, L L M Poon, Z H Xie, K H Chan, P H Li, S Y Tan, Q Chang, J P Xie, X Q Liu, J Xu, D X Li, K Y Yuen, J S M Peiris YG. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003 Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. *Lancet.* 2003;362(October):1353–1358.
3. Lai CC, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Ko WC, Hsueh PR. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4).
4. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) 22 January 2020. *WHO Bull* [Internet]. 2020;(JANUARY):1–7. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>
5. Hasan A, Mehmood N, Fergie J. Coronavirus Disease (COVID-19) and Pediatric Patients: A Review of Epidemiology, Symptomatology, Laboratory and Imaging Results to Guide the Development of a Management Algorithm. *Cureus.* 2020;12(3):6–10.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239–42.
7. Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, Roderick M, Ramanan A V. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr.* 2020;57(5):435–42.
8. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children: Current status - Morbidity and Mortality Weekly Report. *CDC COVID-19 Response Team* [Internet]. 2020;69(14):422–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>
9. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791–6.
10. Aliu-Bejta A, Atelj A, Kurshumliu M, Dreshaj S, Baršić B. Presepsin values as markers of severity of sepsis. *Int J Infect Dis.* 2020;95:1–7.
11. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, Okuno T, Minamiguchi H, Kito K, et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2116-8>
12. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive*

- Care. 2016;6(1).
13. Fukada A, Kitagawa Y, Matsuoka M, Sakai J, Imai K, Tarumoto N, et al. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: A case series. *J Med Virol.* 2021;93(1):99–101.
 14. Epidemic T continuing 2019 coronaThe continuing 2019-nCoV. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. Contin 2019 coronaThe Contin 2019-nCoV epidemic. 2020;(January).
 15. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6).
 16. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490–502.
 17. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
 18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–20.
 19. Kartawidjaja J. who 11 march. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;21(1):1–9.
 20. Turner AJ. ACE2 Cell Biology, Regulation, and Physiological Functions. *Prot Arm Renin Angiotensin Syst Funct Asp Ther Implic.* 2015;(January):185–9.
 21. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7.
 22. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn [Internet].* 2020;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
 23. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;0(0):1–10.
 24. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):e52.
 25. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
 26. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2020;20(5):565–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
 27. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis [Internet].*

- 2020;20(6):656–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
28. Marco Cascella A, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Italy Uniformed Services Un of the Health Sc Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione Pascale. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/?report=printable>
 29. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973–87.
 30. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1610–2.
 31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
 32. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. Comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.
 33. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *medRxiv*. 2020;
 34. Karbuz A, Akkoc G, Demirdag TB, Ciftdogan DY. Epidemiological , Clinical , and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. 2021;9(May).
 35. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889–90.
 36. Anandh U. SARS CoV-2 infection in children. *J Ren Nutr Metab*. 2020;6(1):12.
 37. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2020;20(6):689–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
 38. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr [Internet]*. 2020;16(3):240–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
 39. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med [Internet]*. 2020;46(4):586–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
 40. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *medRxiv*. 2020;(January).

41. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2565–75.
42. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2020;1–11.
43. Wang J, Zhao S, Liu M, Zhao Z, Xu Y, Wang P, et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. 2020;1–13.
44. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36.
45. Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M, Longoni E, Folgori L, Leone A, et al. Gastrointestinal symptoms in severe covid-19 children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(10):E317–20.
46. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res [Internet].* 2020;25(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00432-3>
47. Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: A retrospective study. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):273–82.
48. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131–4.
49. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131–4.
50. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–8.
51. Cura Yayla BC, Ozsurekci Y, Aykac K, Derin P, Lacinel Gürlevik S, Ilbay SG, et al. Characteristics and Management of Children With COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020;341–7.
52. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol [Internet].* 2020;73(3):566–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
53. Michael B, Benoit SW, Helena M, Oliveira S De, Chin W, Benoit J, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem [Internet].* 2020;81(January):1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251358/pdf/main.pdf>
54. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci [Internet].* 2020;57(6):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
55. Brandon Michael Henry, Maria Helena Santos de Oliveira, Stefanie Benoit MP, Lippi and G. Hematologic, biochemical and immune biomarker

- abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020;58(4):1021–1028. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25727> <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001> <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005> <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022> <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433> <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.03.001>
56. Clinical pathology and medical laboratory.
 57. El-Madbouly AA, El Sehemawy AA, Eldesoky NA, Abd Elgalil HM, Ahmed AM. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect Drug Resist.* 2019;12:311–9.
 58. Dewi R, Kaswandani N, Karyanti MR, Setyanto DB, Pudjiadi AH, Hendarto A, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;(January).
 59. Zaninotto M, Mion MM, Cosma C, Rinaldi D, Plebani M. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;(January).
 60. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(7):819–23.
 61. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020;63(3):390–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
 62. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10237):1607–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
 63. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29(9):401–9.
 64. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. COVID-19 Lab diagnosis [Internet]. 2020;1(April):1–6. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19-scientific-brief>
 65. Corman V, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 -nCoV by RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):1–8.
 66. Gao HX, Li YN, Xu ZG, Wang YL, Wang H Bin, Cao JF, et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019 novel coronavirus infected patients from different stages. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(12):1479–80.
 67. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2

- infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(9):1518–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25727>
68. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Evaluations of the serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2271–7.
 69. Geoffrey D. Rubin, MD, MBA; Christopher J. Ryerson, MD, MAS; Linda B. Haramati, MD; Nicola Sverzellati, MD, PhD; Jeffrey P. Kanne, MD; Suhail Raoof, MD; Neil W. Schluger, MD; Annalisa Volpi, MD; Jae-Joon Yim, MD; Ian B. K. Martin, MD, MBA; Deverick J. And M. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic. *Ann Oncol*. 2020;(January).
 70. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020;17(4):447–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.008>
 71. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *Eur Radiol*. 2021;31(5):2819–24.
 72. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST, Aghamir ZS, Shabestari AN, Reis LO, et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80061-2>
 73. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46–54.
 74. Duan Y ni, Zhu Y qiu, Tang L lei, Qin J. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4427–33.
 75. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. *World J Pediatr* [Internet]. 2020;16(3):251–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
 76. Palabiyik F, Kokurcan SO, Hatipoglu N, Cebeci SO, Inci E. Imaging of COVID-19 pneumonia in children. *Br J Radiol*. 2020;93(1113):20200647.
 77. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16(3):240–6.
 78. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020;10(2):102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
 79. Considerations K. COVID-19 and Special Populations. 2020;(Cdc):276–315.
 80. WHO. Home Care For Patients With Suspected Novel Coronavirus (nCoV) Infection Presenting With Mild Symptoms And Management Of Contacts. *Who*. 2020;(January):4–6.
 81. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the

- company ' s public news and information . 2020;(January).
82. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* [Internet]. 2020;6(1):6–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
 83. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732–9.
 84. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369(April):1–11.
 85. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:1–9.
 86. Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J. Last updated January 8, 2021 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. 2021;0–137.
 87. Kurulu B. COVID-19 REHBERİ. 2020;19.
 88. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, Seldeslachts L, ter Horst S, Liesenborghs L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2–infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(43):26955–65.
 89. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166–71.
 90. Dan B. Çocuk hasta yönetimi ve tedavi. 2021;19.
 91. Chan JFW, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERSCoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1904–13.
 92. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99.
 93. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
 94. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327–36.
 95. (NIAID) NI of A and ID. remdesivir ebola clinical trial. 2021;(1):3719586.
 96. Yılmaz B, Ergut Sezer B, Günkaya M, Onar LÇ, Sivri F. COVID-19 Pneumonia Patients Using Tocilizumab In Intensive Care Unit: Case Series. *Turkish J Intensive Care*. 2020;18(1):61–6.
 97. Glucocorticoids. 2021;34–41.
 98. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet*

- Respir Med [Internet]. 2020;8(4):420–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
99. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2757–65.
 100. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93(2):1057–69.
 101. Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y, Zhu C. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020;8(November):1–12.
 102. Krumar P. New disease old vaccine: Is recombinant BCG vaccine an answer for COVID- T 19? *Cell Immunol*. 2020;356(January):2020–2.
 103. Bhumbra S, Malin S, Kirkpatrick L, Khaitan A, John CC, Rowan CM, et al. Clinical Features of Critical Coronavirus Disease 2019 in Children*. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;63(4):E948–53.
 104. Liu A, Zhang X, Li R, Zheng M, Yang S, Dai L, et al. Overexpression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 is induced by cigarette smoke in bronchial and alveolar epithelia. *J Pathol*. 2021;253(1):17–30.
 105. Dai M, Tao L, Chen Z, Tian Z, Guo X, Allen-Gipson DS, et al. Influence of Cigarettes and Alcohol on the Severity and Death of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China. *Front Physiol*. 2020;11(December):1–6.
 106. Wang E, Brar K. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- company ’ s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-r. 2020;(January).
 107. Berkman SA, Tapson VF. COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(2):316–26.
 108. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020;55(5):1169–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24718>
 109. McCormick DW, Richardson LC, Young PR, Viens LJ, Gould C V., Kimball A, et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics*. 2021. e2021052273 p.