



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KEÇİÖREN EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**COVID-19 şPHEşİ NEDENİYLE PCR TESTİ YAPILAN
ÇOCUK HASTALARDA PCR POZİTİF OLANLAR İLE
NEGATİF OLANLARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
RADYOLOJİK BULGULARININ İNCELENMESİ VE
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Murat Uğur AVCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 ŞÜPHESİ NEDENİYLE PCR TESTİ YAPILAN
ÇOCUK HASTALARDA PCR POZİTİF OLANLAR İLE
NEGATİF OLANLARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
RADYOLOJİK BULGULARININ İNCELENMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Murat Uğur AVCU

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Fatih Mehmet Kışlal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile bana örnek olan, çok şey öğrendiğim kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Mehmet KIŞLAL'a

Eğitimimize büyük katkıları olan, mesleki bilgi ve tecrübesi ile bize yol gösteren kıymetli hocamız Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Dilek Sarıcı'ya

Hasta iletişimi ve çalışkanlığı ile örnek bir doktor olan sevgi ve anlayışını her an hissettiğim, desteğini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Ayşe Derya BULUŞ'a

Birlikte çok güzel anılarımın olduğu, tanımaktan memnuniyet duyduğum Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin tüm üyelerine,

Hayatımın ve bu günlerimin mimarları, koşulsuz sevgi ve şevkatleri ile hep yanımda olan canım aileme,

Yaptığım her işte sonsuz desteği ile beni hiç yalnız bırakmayan, hayattaki en değerli varlığım, hayat arkadaşım Ayla AVCU'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat Uğur AVCU

KISALTMALAR

ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALS	: Absolut Lenfosit Sayısı
ANS	: Absolut Nötrofil Sayısı
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CRP	: C-reaktif Protein
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IG	: İmmünglobulin
IVIG	: İntravenöz immunoglobulin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

MERS	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Sendromu)
MIS-C	: Pediatrik İnflamatuvar Multisistem Sendromu
NSP	: Yapısal Olmayan Proteinler
PAAG	: Posteroanterior Akciğer grafisi
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistemi
RNA	: Ribonökleik Asit
RTK	: Replikasyon- Transkripsiyon Kompleksi
RT-PCR	: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome, Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirus 2)
TMPRSS2	: Transmembran proteaz, Serine 2
WBC	: White Blood Cell (Lökosit)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

SEMBOLLER

IU/L : International Unit/litre

kb : kilobaz çifti

µL : mikrolitre

mEq/L : miliequivalents/litre

mg/dl : miligram/desilitre

mg/L : miligram/litre

mmol/L : milimol/litre

ng/L : nanogram/litre

ng/mL : nanogram/mililitre

TABLÖLAR

TABLO-2.1 TÜRKİYE VE DÜNYA COVID-19 VERİLERİ	5
TABLO-2.2 ÖRNEK ALIMI VE SAKLANMASI	14
TABLO-2.3 LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KLİNİK KULLANIMI.....	19
TABLO-2.4 ÇOCUKLARDA COVID-19 ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SINIFLAMASI	28
TABLO-2.5 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ÇOCUKLARDA COVID-19 İLİŞKİLİ ÇOKLU SİSTEMİK İNFLAMATUAR SENDROMU VAKA TANIMI.....	30
TABLO-2.6 YENİDOĞANDA ŞÜPHELİ ENFEKSİYON TANIMI	34
TABLO-2.7 DOĞRULANMIŞ YENİDOĞAN ENFEKSİYONU TANIMI	34
TABLO-2.8 ÇOCUKLARDA COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILABİLECEK FARMAKOLOJİK AJANLARIN UYGULAMA ŞEKİLLERİ VE DOZLARI	36
TABLO-2.9 BAŞLICA AŞI TÜRLERİ VE ADAYLARI.....	38
TABLO-4.1 TÜM OLGULARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ İLE PCR TEST SONUÇLARI	44
TABLO-4.2 HASTALARIN PCR TESTİ SONUÇLARINA GÖRE KLİNİK BULGULAR DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
TABLO-4.3 HASTALARIN PCR TESTİ SONUÇLARINA GÖRE LABORATUVAR BULGULARI DEĞERLENDİRİLMESİ.....	51
TABLO-4.4 HASTALARIN PCR TESTİ SONUÇLARINA GÖRE POSTERO-ANTERİOR AKCİĞER GRAFİSİ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	54
TABLO-4.5 HASTALARIN AYRI AYRI YAŞ GRUPLARI İÇİN PCR TESTİ SONUÇLARINA GÖRE LABORATUVAR BULGULARI DEĞERLENDİRİLMESİ	54
TABLO-4.6 PCR (+)'LİĞİ ÖNGÖREN ETKENLERİ BELİRLEMEK AMACIYLA UYGULANAN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI	57
TABLO-4.7 PCR (+) ÖNGÖRMEDE WBC, ALS VE ANS DEĞERLERİ İÇİN ROC EĞRİSİ SONUÇLARI	58
TABLO-4.8 PCR (+) ÖNGÖRMEDE D-DİMER, FİBRİNOJEN VE CRP DEĞERLERİ İÇİN ROC EĞRİSİ SONUÇLARI	59

ŞEKİLLER

ŞEKİL 2.1 SARS-COV-2 VİRİONU	6
ŞEKİL 2.2 KORONAVİRÜSÜN YAŞAM DÖNGÜSÜ	11
ŞEKİL 2.3 ACE-2 RESEPTÖRÜ BULUNAN ORGAN VE DOKULAR	12
ŞEKİL 2.4 COVID-19 VİRAL YÜK DAĞILIMI, RT-PCR TEST POZİTİFLİĞİ İLİŞKİSİ.....	16
ŞEKİL 2.5 ENFEKSİYON SÜRECİNE GÖRE TANI TESTLERİNİN KULLANIMI VE SONUÇLARINDAKİ DEĞİŞİMLER	18
ŞEKİL 2.6 OLGULARDA TANI TESTLERİNİN UYGULANMASI	19
ŞEKİL 2.7 AKCİĞER USG’DE SAPTANAN A VE B ÇİZGİLERİ.....	25
ŞEKİL 4.1 HASTALARIN PCR TEST SONUCUNA GÖRE DAĞILIMI	44
ŞEKİL 4.2 HASTALARDA PCR TEST SONUCUNA GÖRE ÖKSÜRÜK GÖRÜLME ORANI.....	47
ŞEKİL 4.3 WBC, ALS VE ANS İÇİN ROC EĞRİSİ.....	59
ŞEKİL 4.4 D-DİMER, FİBRİNOJEN VE CRP İÇİN ROC EĞRİSİ	60

ÖZET

İlk kez Aralık 2019’da ortaya çıktığı düşünülen SARS-CoV-2 insanlarda enfeksiyon yapan yeni bir koronavirüs türüdür. Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) primer olarak solunum sistemini etkilemektedir. Sık görülen klinik semptomları ateş, öksürük, halsizlik, kas ağrısı ve tat/koku kaybıdır. 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 pandemisi ilan edilmiştir. Çocuk hastalarda klinik erişkinlere göre hafif seyrete de semptomlar benzerdir.

Çalışmamızda COVID-19 şüphesi nedeniyle PCR testi yapılan 231 çocuk hastanın PCR pozitif olanları ile negatif olanlarının klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak incelenmesi, karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1 Haziran 2020 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Acil Servisine başvuran 1 yaş ile 18 yaş arası, COVID-19 ile benzer semptomları olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hasta şikayetleri, semptomları, tam kan sayımı, D-Dimer, CRP, üre, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, LDH, fibrinojen, ferritin, troponin ve radyolojik bulguları kaydedildi. COVID-19 PCR testi pozitif olan ile negatif olan hastaların verileri karşılaştırılarak, ortak ve farklı yönler bulunmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda COVID-19 ile enfekte çocuk hastaların kliniklerinin özellikle çocukluk çağı viral hastalıklarına oldukça benzer olduğu görüldü. COVID-19 benzeri semptomları olan, PCR (+) ile PCR (-) çocuk hastalar arasında yaş ve cinsiyet değişkenlerinde anlamlı fark görülmedi. PCR (+) ile enfekte hastalarda öksürük görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,013$). Diğer ateş, koku/tat kaybı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas/eklem ağrısı, karın ağrısı, ishal gibi semptomlarda anlamlı bir fark saptanmadı. PCR (+) hastalarda lenfopeni görülme oranı, PCR (-) olanların oranına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. WBC ve nötrofil değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. Kreatinin yüksekliği görülme oranı PCR (+) hastalarda PCR (-) olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,026$). Üre, AST, ALT, sodyum, potasyum, LDH, D-dimer, fibrinojen, ferritin, CRP ve troponin tetkiklerinde anlamlı farklılıklar görülmedi. Akciğer radyolojik görüntülemesi (postero-anterior grafi) yapılan hastalarda PCR (+) olanlar ile PCR (-) olanlar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Anahtar kelimeler: Çocuk, COVID-19



ABSTRACT

SARS-CoV-2, which first appeared in December 2019, is a new type of coronavirus that infects humans. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) primarily affects the respiratory system. Common clinical symptoms are fever, cough, malaise, myalgia and loss of taste/smell. The COVID-19 pandemic was declared by the World Health Organization on March 11, 2020. Clinical symptoms in pediatric patients are similar to adults, but the disease is milder in children.

231 pediatric patients who underwent PCR testing due to suspected COVID-19 participated in our study. It is aimed to examine and compare the PCR positive and negative ones clinically, laboratory and radiologically.

Patients between the ages of 1 and 18 years, who presented to the Keçiören Training and Research Hospital Pediatric Clinic Emergency Service between June 1, 2020 and January 1, 2021, with symptoms similar to COVID-19 were included in the study. The patients were reviewed retrospectively. Patient complaints, symptoms, complete blood count, D-Dimer, CRP, urea, creatinine, AST, ALT, sodium, potassium, LDH, fibrinogen, ferritin, troponin and radiological findings were recorded. The data of patients with positive and negative COVID-19 PCR tests were compared. Similar and different aspects were tried to be found.

In our study, it was observed that the clinics of pediatric patients infected with COVID-19 were similar to childhood viral diseases. There was no significant difference in age and gender variables between PCR (+) and PCR (-) pediatric patients with COVID-19-like symptoms. The incidence of cough was found to be significantly higher in PCR (+) patients ($p:0.013$). No significant difference was found in other symptoms such as fever, loss of smell/taste, sore throat, headache, muscle/joint pain, abdominal pain, diarrhea. The incidence of lymphopenia in PCR (+) patients was found to be significantly higher than the rate of PCR (-) patients. There was no significant difference in WBC and neutrophil levels. The incidence of elevated creatinine was found to be significantly higher in PCR (+) patients than in PCR (-) patients ($p:0.026$). There were no significant differences in urea, AST, ALT, sodium,

potassium, LDH, D-dimer, fibrinogen, ferritin, CRP and troponin tests. There was no significant difference between those with PCR (+) and those with PCR (-) in patients with chest X-ray.

Keywords: Children, COVID-19



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
SEMBOLLER.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
SARS-CoV-2.....	3
2.1. Etiyoloji.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.1. Dünya’da ve Türkiye’de Durum.....	5
2.2.2. Kontrol – Koruma Stratejileri.....	5
2.3. VİROLOJİ.....	6
2.3.1. Zarf.....	7
2.3.2. Kapsid.....	8
2.3.3. Genom.....	8
2.3.4. Yapısal Olmayan Proteinler.....	9
2.3.5. Reseptör ve Bağlanma Ünitesi.....	10
2.4. MİKROBİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ.....	13
2.4.1. Klinik Örneklerin Alınması, Saklanması ve Laboratuvara Gönderilmesi.....	13
2.4.2 Moleküler Tanı Yöntemleri.....	14
2.4.3. Tanıda Serolojik Yöntemler.....	17
2.4.4. Hücre Kültürü.....	18
2.5. TANI VE İZLEMDE LABORATUVAR TESTLERİ.....	19
2.5.1. Biyokimyasal Testler.....	20
2.5.2. İnflamasyon Bulgusu Testler.....	21
2.5.4. Kardiyak Parametreler.....	23

2.6 RADYOLOJİK YÖNTEMLER.....	24
2.7. ÇOCUKLARDA COVID-19'DA KLİNİK YAKLAŞIM	26
2.7.1. İnkübasyon Periyodu	26
2.7.2. Asemptomatik Seyir	26
2.7.3. Klinik Bulgular	27
2.7.4. Laboratuvar Bulguları.....	31
2.7.5. Solunum Sisteminin Radyolojik Bulguları	32
2.7.6. Anne Sütü ve COVID-19'un Çocukların Beslenmesi Sırasında Bulaşma Riski	33
2.7.7. Gebelikte COVID-19	33
2.7.8. Yenidoğanlarda COVID-19	34
2.7.9. Çocuklarda Tanı ve Yönetim.....	35
2.7.10. Çocuklardaki COVID-19 Enfeksiyonunun Prognozu Ve Erişkinlerdeki Durumu	35
2.7.11. Çocuklarda COVID-19 Tedavisi ve Yöntemleri:	36
2.7.12. Aşı Geliştirme Süreci ve Geliştirilmekte olan COVID-19 Aşısı:	37
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	40
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), toplumda sık görülen, kendi kendini sınırlayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonları, daha ciddi seyreden Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS-2003) ve Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS-2012) gibi enfeksiyonlara sebep olabilen geniş bir virüs ailesidir (1). CoV zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Coronaviridae ailesindeki Orthocoronavirinae alt grubundadır (2).

Koronavirüslerin insandan insana bulaşan bir çok alt tipi mevcuttur. Hayvanlarda da görülen bu virüsün bazı alt tiplerinin hayvanlardan insanlara geçerek ağır enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (3).

İlk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıktığı zannedilen, insanlarda enfeksiyon yapan yeni bir koronavirüs türü saptanmıştır. Ağır akut solunum sendromu virüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilen daha çok solunum sistemini tutan ve solunum yoluyla bulaşan bu virüs pandemiye sebep olmuştur (4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) oldukça bulaşıcı olan bu enfeksiyonu Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımlamıştır. Sık görülen klinik semptomları ateş, kuru öksürük, halsizlik, kas ağrısı ve nefes darlığıdır. COVID-19 tespit edilen ilk vakadan sonra hızla Çin'in tamamında ve tüm dünya ülkelerinde görülmeye başlamıştır (5). Bu virüs enfeksiyonunun insandan insana damlacık yoluyla ve enfekte yüzeylerle temas sonrası ellerin yüze sürülmesi yoluyla bulaştığı gösterilmiştir (6). Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 enfeksiyonunu resmi olarak pandemi ilan etmiş olup, dünyada bugüne kadar 190 milyonun üstünde kesin COVID-19 tanısı konmuştur. 4 milyonu aşkın ölüm bildirilmiştir ve bu sayılar her geçen gün artmaya devam etmektedir (7).

İlk gözlemler, hastalığın ileri yaşlarda ve erkek bireylerde daha ağır geçirildiğini göstermiştir (8). Daha sonraki gözlemler çocukların da etkilendiğini ortaya koymuştur (9). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre laboratuvar yöntemleri ile COVID-19 tanısı konan hastaların %1 ile %8'ini pediatrik popülasyon oluşturmaktadır (10).

COVID-19 ile enfekte çocuklarda hastalık klinik olarak hafif seyretmektedir. Genellikle ateş ve öksürük gibi solunum yolu enfeksiyonu bulguları görülmektedir. Bir çok vakada semptomlar kısa sürede ve hızlı bir şekilde düzelmiştir (11).

Güncel Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre çocuklarda hastaneye yatış oranları %5,7 ile %20 arasında seyretmekte iken yoğun bakım takibi gereken çocuk hastaların oranı %0,58 ile %2 arasında değişmektedir. Erişkinlerde ise hastane yatışı yapılan hasta oranının %10 ile %33 arasında olduğu, yoğun bakım ihtiyacı oluşan hasta oranının %1,4 ile %4,5 arasında olduğu görülmüştür (12). Ülkemizde Temmuz 2021 itibari ile COVID-19 ile enfekte toplam 5 milyonun üzerinde vaka görülmüştür. Ölüm oranı ise %0,9'dür (13).

SARS-CoV-2'nin hücre içine girişindeki en önemli yol anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri aracılığıyla. Akciğer, böbrek, mide, kalp gibi organlarda bu reseptörler bulunur. ACE-2 reseptörleri endotel üzerinde bulunur, virüs endoteldeki renin-anjiyotensin sistemini (RAS) etkileyerek anjiyotensin-2'nin artmasına yol açar. Bu dengenin bozulması sonucu iskemi, ödem, hiperkoagülabilité benzeri durumlar meydana gelebilir (14, 15).

Virüs sitotoksik etki göstererek kompleman sistemini aktive eder. Dokudaki hasar fagositik hücrelerin aktivasyonu ile sitokin salınımına sebep olur. Sitokinlerin aşırı salındığı durumlarda sitokin fırtınası görülebilir. Bu durumda interlökin (IL)-1b, IL-6, IL8, IL-12, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa ve macrophage inflammatory protein-1 alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin rolü vardır (16, 17).

COVID-19 ile enfekte hastaların tanı ve takibinde fayda sağlayacak laboratuvar testleri, hastalığın şiddetinin tespit edilebilmesi, düşük ya da yüksek mortalite riskinin belirlenebilmesi açısından oldukça önemlidir.

Lenfopeni, C- reaktif protein (CRP), ferritin ve laktat dehidrogenaz (LDH) artışı COVID-19 için önemli laboratuvar değerleridir. Derin lenfopeninin ve D-Dimer artışının mortalite ile korele olduğu görülmüştür. Hiponatreminin görülmesi renal hasar varlığını düşündürmektedir (18, 19).

COVID-19 tanısında radyolojik bulgular da önemlidir. Enfeksiyonda yaygın yama tarzı infiltrasyonlar akciğer grafisindeki en sık görülen bulgudur.

Konsolidasyonlar ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) benzeri görünümle de yine enfekte kişilerde saptanmaktadır (18, 19).

Pediyatrik popülasyonda, COVID-19 enfeksiyonu ile benzer semptomlarla gelen diğerk çocukluk çağı enfeksiyonları arasında hastaların başvuru kliniğı farklılıklarını ve laboratuvar değerklerini içeren yeterince çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu düşünceden yola çıkarak 1 Haziran 2020 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğı Acil Servisine başvuran 1 yaş ile 18 yaş arası, COVID-19 ile benzer semptomları olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hasta şikayetleri, semptomları, tam kan sayımı, D-Dimer, CRP gibi akut faz reaktanları ve radyolojik bulguları kaydedildi. COVID-19 PCR testi pozitif olan ile negatif olan hastaların verileri karşılaştırılarak, ortak ve farklı yönler bulunmaya çalışılmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

SARS-CoV-2

2.1. Etiyoloji

Koronavirüsler, *Nidovirales* takımından, *Coronaviridae* ailesinin, *Coronavirinae* alt ailesine aittir. Coronavirinae alt ailesi içerisinde dört farklı cins bulunmaktadır: Alfa koronavirüs, Beta koronavirüs, Gama koronavirüs ve Delta koronavirüs. Bunların içinden şu ana kadar sadece alfa ve beta koronavirüslerin insanları enfekte ettiğı gösterilebilmiştir. Koronavirüsler tek iplikçikli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı ve pleomorfik bir RNA genomuna sahip virüslerdir. Koronavirüslerin genomları, 26 kb ile 32 kb arasında değışen ve diğerk pozitif polariteli RNA virüslerine göre büyük boyutlardadırlar (20). Bu büyük genom sayesinde konak hücreye daha az bağımlıdırlar. Replikasyonunu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında tamamlarlar. Adını Latince’de taç anlamına gelen yüzeyinde bulunan yapılardan almışlardır. Memelileri, kuşları ve amfibileri enfekte ettikleri saptanmıştır (21). Alfa ve beta koronavirüsler memelilerde enfeksiyona yol açmaktadır. Beta-CoV’ler son yıllarda bilinen iki pnömoni salgınına

yol açmışlardır: Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS). SARS-CoV 2002 yılında Çin kaynaklı olarak ortaya çıkmış ve daha sonra dünyaya yayılarak yüzlerce ölüme (%11 mortalite) sebep olmuştur (22, 23). MERS-CoV ise ilk olarak Suudi Arabistan'dan bildirilmiş ve daha sonra dünyaya yayılarak ölümlere (%37 mortalite) yol açmıştır (24, 25). SARS-CoV-2 olarak tanımlanan COVID-19 hastalığına sebep olan virüs de koronavirüs ailesindendir. Filogenetik sınıflandırmasında β -koronavirüsler ile benzer genomda olduğu belirlenmiştir. β -koronavirüslerin 5 alt grubu ve 3 tipi vardır. COVID-19 ise Sarbecovirüs alt grup ve tip 2 içerisinde bulunmaktadır. Önceki koronavirüslere göre ölüm oranı daha az olan bu yeni koronavirüsün mortalite oranının %3-4 olduğu düşünülmektedir (26).

2.2. Epidemiyoloji

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi ve Wuhan Şehir Sağlık Birimleri Aralık 2019'da Wuhan şehrinde ilk aşamada nedenini tespit edemedikleri bir pnömöni salgını ortaya çıkardılar. Ocak 2020 başlarında hastaların alt solunum yolu örneklerinden bir tür yeni tip koronavirüs tespit edildi. Bu virüs Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlandı. Dünya Sağlık Örgütü bu yeni tip koronavirüsün neden olduğu enfeksiyonu COVID-19 olarak adlandırdı (27, 28). Bu virüsün insandan insana bulaşabildiği, özellikle yetişkinlerde daha sık görüldüğü ve enfeksiyonun ciddiyetinin yaş ile doğru orantılı olduğu görüldü. Komorbiditesi olan insanlarda hastalık prognozunun kötü olduğu izlenmiştir. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, vb kötü prognostik faktörler içerisinde gösterilmiştir. Chen ve ark'ın yaptığı çalışmada COVID-19 tanısı ile izledikleri 99 hastada yaşlıların ve erkeklerin enfekte olma oranlarının daha yüksek olduğunu ve ARDS'ye daha hızlı girdiklerini ve dolayısı ile mortalitenin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (29). Kronik hastalığı bulunan COVID-19 ile enfekte kişilerin değerlendirildiği bir meta-analizde hastaların yaklaşık %17'inde hipertansiyon, %8'inde diyabet, %5'inde kardiyovasküler hastalıklar ve %2'inde solunum sistemi hastalıklarının bulunduğu gösterilmiştir (30). Yapılan çalışmalara göre COVID-19'un bulaştırıcılık kat sayısının (R_0) 2.2 olduğu düşünülmektedir. Buna göre her 1 hastanın ortalama olarak 2.2 kişiyi enfekte ettiği tahmin edilmektedir.

Salgının kontrolünü ölçen bu değerlendirmeye göre, $R_0 > 1$ olduğu sürece salgının devam edeceği ön görülmektedir. Salgının kontrolünde amaç $R_0 < 1$ 'dir (28, 30).

2.2.1. Dünya'da ve Türkiye'de Durum

WHO önce 30 Ocak 2020'de COVID-19'u Halk Sağlığı Acil Durumu olarak ilan etti. Ardından 11 Mart 2020'de pandemi olarak açıkladı. Haziran 2021'e kadar olan sürede Dünya ve Türkiye'deki hasta ve ölüm istatistikleri Tablo-2.1'de gösterilmiştir (7, 13).

Tablo-2.1 Türkiye ve Dünya COVID-19 verileri			
	Toplam Vaka Sayısı	Toplam Ölüm Sayısı	Pnömoni Saptanan Hasta Oranı (%)
Türkiye	5.430.940	49.774	3,7
Dünya	186.762.453	4.030.918	-

2.2.2. Kontrol – Koruma Stratejileri

Salgının kontrol altına alınması için iki strateji vardır: Baskılama (supression) ve azaltma (mitigation). Virüsün bulaştırıcılık kat sayısı olan R_0 'ı 1'in altına düşürmek için yapılan çalışmalar baskılama metodudur. Bunlar insandan insana bulaşın azaltılmasına yönelik yöntemlerdir. Hastalık damlacık yolu ve enfekte alana fiziksel temas sonrası enfekte alanın göze, ağza ve burna teması ile bulaştığı için insanlar arasındaki fiziksel mesafe ve ellerin sık sık yıkanması korunmada önemlidir (31).

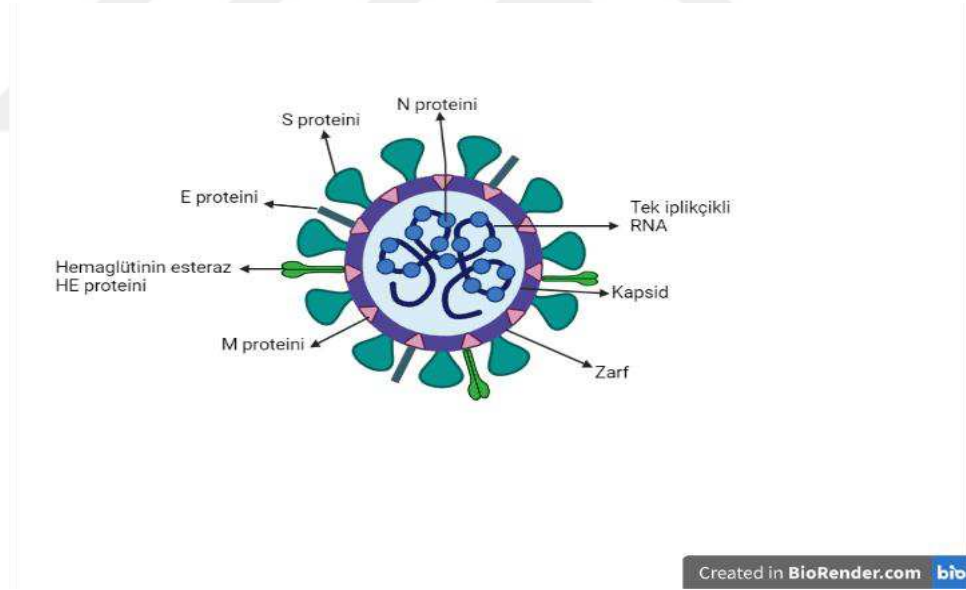
WHO önerilerinde hasta ve şüpheli kişilerin maske takması gerekliliğini vurgulamıştır. Fakat asemptomatik hastaların da olması sebebiyle bir çok ülke özellikle kapalı alanlarda sosyal mesafe ve maske takma kurallarını herkese uygulamaktadır. Türkiye'de de buna yönelik olarak market, eczane, sağlık kuruluşu, toplu ulaşım araçları gibi kapalı alanlarda maske takmak ve sosyal mesafe zorunlu olmuştur (32, 33).

Bulaşa karşı korunmada en önemli yöntemlerden biri olan el temizliği için, özellikle toplu kullanılan alanlarda bulunduktan sonra ve insanlar ile temas ettikten

sonra ellerimizi 20 saniye süresince sabun ile yıkamamız ya da alkol veya dezenfektan ile temizlik sağlamamız önerilmektedir. Alkol oranı %60 ve üstü olan el dezenfektanları kullanılmalıdır. Dış ortamlarda mümkün oldukça yüz bölgesine eller temas ettirilmemelidir. Öksürme veya hapşırma anında ağız mendil ile kapatılmalı ve mendil tekrar kullanılmamalıdır. Mendil kullanılmadığında dirsek içinin kullanılması önerilmektedir. Yoğun temasın olduğu yüzeylerin temizliğine ve kapalı alanların sık havalandırılmasına önem verilmelidir (32, 33).

2.3. VİROLOJİ

Koronavirüsler, tek sarmallı pozitif polariteli RNA genomuna ve helikal, simetrik kapsite sahiptirler. Genomlarının büyüklüğü 26-30 kb olup tanımlanan en büyük RNA genomudur. Koronavirüsün dışında bulunan spike proteini, membranı ve zarfı, viral nükleokapsitin etrafında konakçı membrandan türetilmiş lipid yapısına gömülüdür (34). Bu protein yapı COVID-19 tedavisinde kullanılacak ilaçların yapımına imkan sağlamaktadır.



Şekil 2.1 SARS-CoV-2 Virionu

Şekil 2.1’de gösterilen koronavirüs virionunda bulunan yapılar ve görevleri şunlardır:

2.3.1. Zarf

RNA'nın etrafında koruyucu özellikte dört yapısal protein ile virüsün dış yüzeyini oluşturur. Ayrıca virionun yapışması ve enfekte edebilmesi için önemli görevler üstlenmektedir. Buradaki proteinlerinin bir bölümünün görevi diğer koronavirüsler üzerindeki çalışmalarla bilinse de birçok yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin işlevleri hala anlaşılamamıştır.

Spike Protein (S):

S proteinin uzantıları virüs yüzeyindeki spike yapılarıdır. Spike yapılarının taç benzeri bir görünümde olması virüsün koronavirüs adlandırmasında etkili olmuştur. SARS-CoV-2 dış yapısında bulunan S proteini sayesinde ACE-2 (Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2) reseptörü aracılığı ile konak hücre içine girer. S proteinin hücre içine füzyonu sırasında gerekli formasyona geçmesini transmembran proteazı serin-2 (TMPRSS2) sağlar (35). S proteininde füzyonda görevli iki alt ögesi vardır: S1 ve S2. Ana görevi konak hücre ACE-2 reseptörlerine bağlanmak olan S1 proteini füzyonu başlatan elemandır. S1 proteini dizilimi, yarasa ve SARS benzeri CoV'lerde %70 benzerdir. S1 proteininin yapısındaki reseptör bağlanma bölgesi, sinyal peptidi ve N-terminal domain sürecin işlemindeki temel öğelerdir (36, 37). Membran füzyonunda görevli olan S2 alt biriminin dizilimi yarasa ile SARS benzeri CoV'lerde %99 benzerdir. S2 proteinin yapısında, sarmal yapıları oluşturan HR-C ve HR-C heptad tekrar bölgelerini bulundurur.

S1 ve S2 proteinleri arasında bir furin cleavage bölgesi (PRRARS'V) mevcuttur. Furin akciğerlerden büyük miktarlarda salgınır, viral enfeksiyonda konak hücredeki zarf glikoproteinlerinde açıklık oluşturarak füzyonu kolaylaştırır. Coutard ve ark. araştırmalarında, bu durumun konak seçiminde önemli olduğunu ve patojeniteyi artırdığını bulmuşlardır (38, 39).

M Proteini:

M proteini membran kavisinin oluşmasında görevlidir. Nükleokapsite bağlanır ve virionları şekillendirir. Toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile interferon (IFN)-beta'nın aktivasyonunu sağlar (40, 41).

E Proteini (Zarf Proteini):

E proteini iyon kanallarının oluşumundan sorumludur. Virüsün yapışmasından, salınmasından ve viral patogeneze sorumlu tutulmaktadır (42).

Hemaglütinin Esteraz Proteini:

Zarf proteinlerinden biridir. Sialik asit bulunduran reseptörlere tutunmada görevlidir (42).

2.3.2. Kapsid

N proteini (Nükleokapsid Proteini):

SARS-CoV-2’de N proteini viral RNA’yı koruyan ve genomun yapısını şekillendirerek stabilitesini sağlayan proteindir. Bu proteinler birbirine ve RNA genomuna bağlıdır. RNA’yı çepeçevre sarmalar ve NSP3 proteinine bağlanarak genomun replikasyon-transkripsiyon kompleksine (RTK) bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca virion oluşumunda da rol almaktadır. Viral replikasyon sırasında konak hücrenin IFN sentezini durdurarak, IFN salgılanmasını inhibe eder (43, 44).

2.3.3. Genom

SARS-CoV-2 genomu translasyonda bir mRNA görevi yapar. Bir kalıp olarak kullanılan genom sayesinde yapısal ve yapısal olmayan proteinler kodlanır. İlk olarak genomik RNA’dan bir poliprotein olan 1a1b (pp1a/pp1ab) sentezlenir. Bu poliproteinler yapısal olmayan proteinleri (NSP) kodlayarak RTK’yı oluşturur. Sonrasında bir dizi subgenomik RNA bu kompleks aracılığıyla sentezlenir. Sentezlenen yapılar subgenomik mRNA sentezinde kalıp olarak kullanılırlar (40).

Koronavirüslerin genomu %54 oranında benzerdir. Nsp kodlayan bölgelerde bu oran %58, yapısal proteinleri kodlayan bölgelerde benzerlik %43’tür. Bu bilgi, koronavirüsün yeni konakçıya uyum sağlamasında, yapısal proteinlerin çeşitliliğinin rol aldığı düşündürmektedir.

RNA virüslerinde, DNA virüslerine göre replikasyon yaparken mutasyon görülme olasılığı daha yüksektir. Bu yüzden genellikle RNA virüslerinin genomu 10 kb’dan daha küçüktür. Koronavirüslerde genom bunun yaklaşık 3 katıdır. Bu kadar büyük bir genomun korunmasının nsp14’ün 3’-5’ ekzoribonükleazı gibi özel RNA

enzimleri sayesinde olduğu düşünülüyor. Bu enzim RTK'nin hata düzeltme (proofreading) fonksiyonunda görevli olduğu düşünülüyor (40, 45, 46).

2.3.4. Yapısal Olmayan Proteinler

Yeni koronavirüsün yapısal olmayan proteinlerinin bir çoğunun görevleri bilinmesine rağmen bazılarının fonksiyonları bilinmemekte olup hala tam olarak çözümlenememiştir.

Nsp1: Hücresel Sabotaj

IFN sinyalini baskılayan proteindir. Bu sayede konağın hücresel korunma yanıtını inhibe eder ve antiviral etkinliğin oluşmasını önler (47).

Nsp3: Kesme ve Değiştirme

Koronavirüs genomunun kodladığı en büyük protein olan nsp3'ün bilinen iki önemli görevi mevcuttur. Birincisi diğer viral proteinlerin aktive olmasını sağlar. İkincisi ise konağın savunma sistemini inhibe eder. Bunu konak proteinlerini post translasyonel modifikasyona uğratarak gerçekleştirir. Konaktaki yaşlanmış proteinlerin yıkımını önler. Böylece hücre içindeki protein dengesini bozar ve konağın savunmasını zayıflatır (48).

Nsp4: Vezikül Oluşumu

Virüsün yeni kopyalarının materyallerini bulunduran vezikül benzeri yapıların oluşumunu sağlarlar. Bu yapılar enfekte hücrenin membranındadır (49).

Nsp5: Protein Makası

IFN salgılanmasının inhibisyonunda görevli bu protein kimotropsin benzeri proteaz (3CL*pro*) ve main proteaz (M*pro*) aktivitesi ile polipeptitleri keser. Sonuç olarak immün yanıtı baskılar (50, 51).

Nsp12: Kopyalama

RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesine sahiptir. Yapılan bazı klinik çalışmalarda remdesivirin nsp12'nin bu aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür (52, 53).

Nsp13:

RNA helikaz ve 5'trifosfataz etkinliğine sahiptir (54).

Nsp14: Hata Düzeltme

Temel görevi nsp12'nin yeni kopyaya eklediği hatalı serileri ekzoribonükleaz aktivitesi ile keserek bu hataları düzeltmektir (proofreading). Ayrıca N-7-metiltransferaz aktivitesi gösterir (55).

Nsp15: Temizleme

Virüsün artık RNA'larını endonükleaz aktivitesi ile parçalayarak, konak hücrenin savunma mekanizmalarına yakalanmasını önler (56).

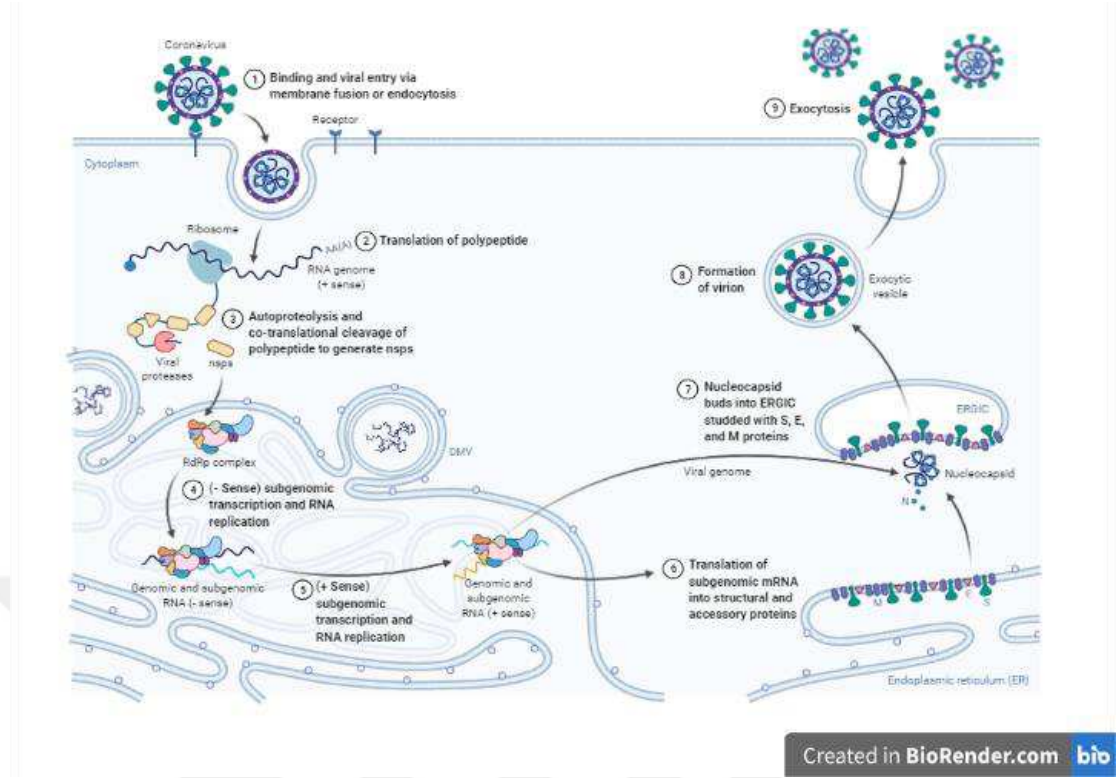
Nsp16: Kamuflej

Nsp10 ile birlikte virüsün immün yanıtlardan korunmasını sağlar. İnsan hücrelerindeki yabancı proteinleri algılamada görevli olan melanoma differentiation-associated protein-5'e yakalanmasını önler (57).

2.3.5. Reseptör ve Bağlanma Ünitesi

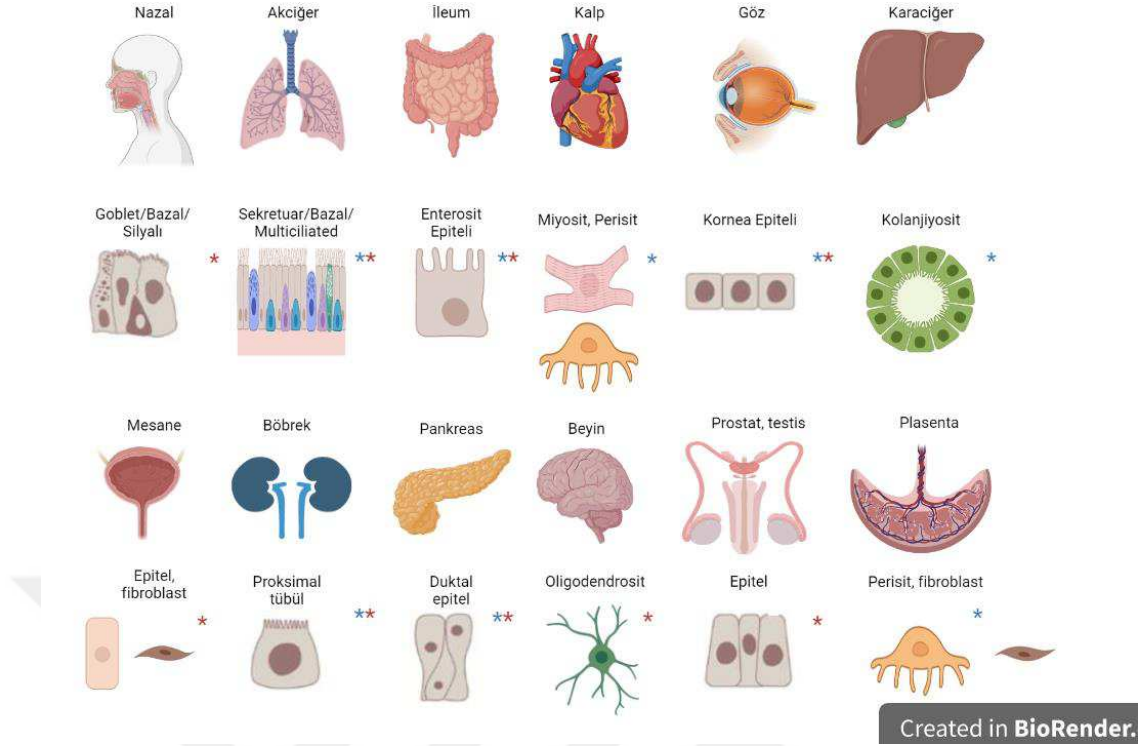
Tıpkı SARS-CoV'daki gibi yeni koronavirüs de ACE-2 reseptörü aracılığı ile hücreyi enfekte eder. Bu reseptör ile füzyonun başlamasını sağlar. Spike proteinlerinin bağlandığı reseptör bağlanan bölgede 6 önemli aminoasit bulunur. Bunlardan 5'i SARS-CoV'a göre farklılık gösterir. SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörlerine afinitesinin daha yüksek olmasının bu farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Önemli AA bölgelerindeki bu değişikliğin doğal seleksiyon ve rastgele mutasyonlar ile oluştuğu olasılığı üzerinde durulmaktadır (58-60). Şekil 2.2'de koronavirüsün yaşam döngüsü şematize edilmiştir.

Yeni koronavirüslerin iki ana tipi bulunmaktadır. En sık görülen L tipi, S tipinden türemiş olsa da %70 oranında saptanır. L tipi bir çok mutasyonu içerir. Bu mutasyonlar virüsün daha hızlı bulaşmasını ve daha hızlı çoğalmasını sağlar. Bu durum yeni mutasyon gelişme ihtimalini arttırır. Bazı hastalarda COVID-19 virüsü heteroplazmisi saptanmıştır. Bu hastaların hem S hem de L tipi ile enfekte olduğunu gösteren mutasyonlar tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda, bu durumun birden fazla kez virüs bulaşı ile oluşabileceği düşünülmüştür (60).



Şekil 2.2 Koronavirüsün yaşam döngüsü

Virüsün hücre içine girmesini sağlayan ACE-2 ve TMPRSS2 enzimi genel olarak solunum sistemi ve gastrointestinal sistemdeki özelleşmiş hücrelerde görülmektedir. Goblet hücreleri, tip-2 pnömosit, enterosit gibi hücreler ACE-2 ve TMPRSS2 enzimini içermesi sebebiyle virüsün en sık yerleşim gösterdiği yerlerdir. Endozomal füzyon sırasında görev alan cathepsin L/B (CTSL/CTSB) temel enzimdir. Fare modellerinde, CTSL'yi inhibe eden farmakolojik ajanların virüsün hücreyi enfekte etmesini engellediği görülmüştür (61). Akciğer, ince bağırsak, kornea, böbrek proksimal tübülleri, pankreas duktal epitel gibi ACE-2 ve TMPRSS2 enzime ek olarak CTSL proteinini sentezleyebilen genetik yapıya sahip hücreleri içeren organlarda enfeksiyonun etkileri daha sık görülmektedir (62-64). ACE-2 reseptörü içeren organ ve yapılar Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3 ACE-2 reseptörü bulunan organ ve dokular *Kırmızı yıldız: ACE-2 ve TMPRSS2 bulunan dokular, *Mavi yıldız: ACE-2 ve CTLS bulunan dokular

Endotel hücrelerine virüsün girmesini sağlayan ACE-2, virüs enfeksiyonu sonrası hücre içinde parçalanır. Renin-anjiyotensin kaskadı aktive olur ve hücre içinde anjiyotensin-2 miktarı artar. Enfekte endotel hücrelerinde apoptozis ve RAS dengesinde bozulma gelişir. Bu durum iskemi, ödem, hiperkoagülabilitateye neden olmaktadır. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda görülen inme ve hipertansif kriz gibi klinik durumların RAS'daki dengenin bozulması ile oluştuğu düşünülmektedir (65-67). ACE-2 reseptör miktarında azalmaya ve ACE/ACE-2 oranındaki yükselmeye sebep olan hastalıklarda, COVID-19 enfeksiyonu kötü prognozlu olabilir ve muhtemel komplikasyonlar açısından risk artmıştır. ACE-2 reseptörünün virüs tarafından inhibe edilmesi dolaşımda anjiyotensin-2 miktarının artmasına sebep olur. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon, trombofili, tromboz ve epitel hücre hasarı görülür. Çok sık tutulumu görülen alveolar epitelin hasarı solunum yetmezliğine neden olabilir. Kötü prognoz görülen durumlara obezite, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalıkları, böbrek hastalıkları, akciğer hastalıkları, sigara kullanımı, yaşlanma ve alzheimer hastalığı örnek verilebilir (61, 62, 68).

2014 yılında yapılan bir araştırmada dolaşımdaki ACE-2'nin influenza A (H7N9)'nın oluşturduğu akciğer hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiş (69). Pediatrik popülasyonda, erişkinlere oranla ACE-2 reseptör sayısının görece azlığı, doku ve dolaşımda bulunan ACE-2 miktarının görece fazlalığı enfeksiyonun şiddetini azaltmaktadır (70-72). Fare deneylerinde ACE-2 reseptör eksprese eden gen baskılandığında H5N1 enfeksiyonu sonucu oluşan akciğer hasarı ve ARDS şiddetinin arttığı görülmüş (69-71). Tetkik edilen soluble ACE-2 düzeylerinden SARS-CoV-2 enfeksiyonunda prognostik marker olarak yararlanılabilir. Buna ek olarak ACE-2 polimorfizminin analiz sonuçları hastalığı önlemede, tanısında ve tedavisinde yol gösterici olabilir (70, 72).

2.4. MİKROBİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Erken ve doğru tanı, bulaşıcı hastalıkların tedavisinin yanında enfeksiyonu sınırlamada ve baskılamada önemlidir. COVID-19 enfeksiyonunda yayılımı en aza indirmek, bulaştırmaları tespit ve izole etmek amacıyla enfeksiyon ile olan mücadelede laboratuvar tanısı önemli bir yer tutmaktadır (73).

2.4.1. Klinik Örneklerin Alınması, Saklanması ve Laboratuvara Gönderilmesi

Uygun numune doğru yöntem ile doğru yapılardan alınmalıdır. Hasta uyumunun mümkün olduğunca kolay ve numuneyi alan kişinin de güvende olabileceği şekilde işlem yapılmalıdır. Bu bağlamda koronavirüste önce orofaringeal sonra nazofaringeal bölgelerden tek bir eküvyonla alınan sürüntü tanı koymada kullanılmaktadır. Alınan örnek viral transport sıvısı içine yerleştirilir. Ancak balgamdan, endotrakeal sıvıdan, bronkoalveolar lavajdan (BAL) yapılacak örneklemeler nazofarinks ve orofarinksten alınan örneklerle göre daha duyarlıdır ve aracı ortam kullanılmadan testin yapılacağı laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örneklemede kullanılacak malzemeler toksik olmamalıdır. Eküvyon dacron ya da polyester gibi malzemelerden üretilebilir. Kılıf için alüminyum ya da plastik maddeler kullanılmalıdır. Pamuk ve tahta içeren eküvyonlar RT-PCR inhibitörü bileşenleri içinde bulundurabileceğinden kullanılmamalıdır (74-77). Örnek alımı ve saklanması Tablo-2.2'de sunulmuştur. Nazofarinks ve orofarinksten örnek alırken öğürme refleksinin görülmesi numunenin doğru yerden alındığına işarettir. Alınan numuneler en kısa sürede ve +4 derecede transfer edilmedir. Bazı olgularda erken dönemde test

negatif olarak sonuçlanabilir. Testin bu süreçte yenilenmesi ve/veya alt solunum yollarından alınan örneklerle çalışılması düşünülmelidir. Şikayetlerin başlamasından sonraki 5-6. günde genellikle solunum yollarında yüksek viral yük görülmektedir. Viral RNA kan ve idrar numunelerinde saptanmamaktadır (74, 76, 77). Solunum yolundan numune alan kişiler mutlaka kişisel koruyucu ekipman ile işlem yapmalıdır. RNA'nın labotuar işlemlerinde mutlaka Seviye-II biyogüvenlik kabini kullanılmalıdır, viral kültür çalışmalarında ise Seviye-III kabin olması gerekmektedir. Koruyucu ekipmanların giyilmesi ve kullanılması konusunda çalışanlar eğitilmelidir (74).

Tablo-2.2 Örnek Alımı ve Saklanması		
	Üst Solunum Yolu Örneği	Alt Solunum Yolu Örneği
Gereç	Dacron uçlu eküvyon ile viral transport sıvısı içinde	Steril kap
Saklama koşulları	<5 gün ise +4 derece >5 gün ise -70 derece	<2 gün ise +4 derece >2 gün ise -70 derece

2.4.2 Moleküler Tanı Yöntemleri

Sekans Analizleri:

Bu yöntem ile COVID-19 genomundaki dizilerin tümü çıkarılabilir. Ayrıca virüsteki mutasyonların tespiti, moleküler epidemiyolojik araştırmalar ve RT-PCR sonuçlarının doğrulanması sekans analizlerinin işlevlerindendir (74, 78). Ancak COVID-19 tanısında pratik bir yöntem olmaması sebebiyle kullanılması

önerilmemektedir. İhtiyaç olduğu takdirde tanıyı doğrulamak ya da şüphe duyulan vakalarda tanıyı kesinleştirmek için kullanılması önerilir (75, 77, 79, 80).

Gerçek Zamanlı RT-PCR Testleri:

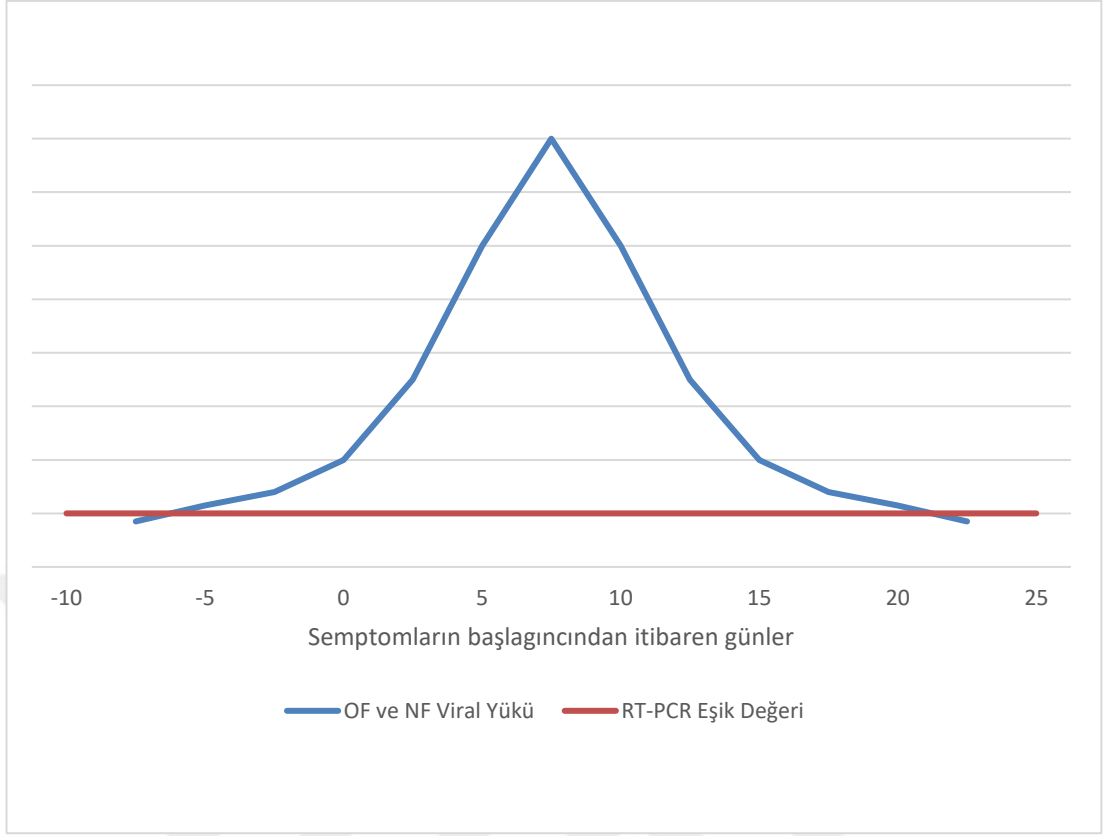
Yöntemin en önemli özelliği yanlış pozitif sonuçları minimum seviyede tutmak için kapalı bir sistem olmasıdır. Şu durumlarda yapılması önerilir (74, 79):

- 1- COVID-19 semptomları bulunan şüpheli olguların tanısını doğrulamak
- 2- COVID-19 ile uyumlu semptomları olan servis gözlemi yapılan hastaların tanısını kesinleştirmek
- 3- Tanı almış COVID-19 olgularının karantina sürecini belirlemek
- 4- Temaslı olan ama semptomları olmayan COVID-19 vakalarının tespitini sağlamak
- 5- Respiratuvar sistemde patolojik bulguları olan hastaların ayırıcı tanısını yapmak

RT-PCR testlerinde yanlış sonuçların önüne geçmek amacıyla en az iki hedef bölge olması önerilmektedir. CDC, viral nükleokapsiti ve insan RNAase P genini hedef bölge olarak önerirken, DSÖ taramada zarf proteinlerinin, kontrolde de RNA bağımlı RNA polimeraz gen bölgesinin hedef alınmasını tavsiye etmiştir. Yapılan çalışmalarda herhangi birinin diğerinden üstün olduğu gösterilememiştir (74, 77).

RT-PCR testlerinde yanlış negatiflikler görülebilmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda toraks tomografisi görüntüsü enfeksiyon ile uyumlu hastalarda ilk test negatif olsa bile süreç içinde testin tekrarlandığında pozitifleştiği gösterilmiştir (81).

RT-PCR testinde numune alınan bölge, numunenin kalitesi, hastalığın aşaması gibi durumlar testin doğruluğu etkiler. Şekil 2.4'te viral yük-PCR pozitifliği ilişkisi sunulmuştur (82). Testin sensitivitesi %70 iken spesifitesi >%95'tir. Yani testin pozitifliği negatifliğinden daha anlamlıdır (83, 84). Tek bir negatifliği görülen fakat şikayetleri olan vakalarda COVID-19 olasılığı dışlanmamalıdır. Alınan bölgeye göre sensitivite şöyle sıralanabilir: BAL (%93), balgam (%72), nazal örnekleme (%72), farenks duvarı örneği (%32) (83).



Şekil 2.4 COVID-19 viral yük dağılımı, RT-PCR test pozitifliği ilişkisi (82)

RT-PCR testinin yanlış negatifliğine sebep olan durumlar (79, 85):

- Numune kalitesinde yetersizlik
- Numunenin zamanından önce alınması veya zamanından geç alınması
- Numunenin taşınması ve saklanması sırasında koşulların uygunsuzluğu
- PCR inhibitörlerinin varlığı
- Testin çalışılması esnasındaki hatalar
- Hastanın antiviral tedavi altında olması

Bu gibi durumların çözümünde, eğer üst solunum yolu örneklemesinde sonuç negatif ise alt solunum yolu örnekleme ile test tekrar çalışılmalıdır. Test sonucu negatif de olsa pozitif de olsa doğrulaması yapılmalıdır. Klinik olarak yüksek şüpheli, COVID-19 ile uyumlu semptomları olan hastaların tekrarlanan testi de negatif ise ileri mikrobiyolojik tanı yöntemleri kullanılmalıdır.

2.4.3. Tanıda Serolojik Yöntemler

Antijen Saptama Testi:

Nükleokapsit proteinlerine karşı üretilen monoklonal antikorlar hızlı antijen testinin temelini oluşturur. Sensitivitesi düşüktür. Viral yük miktarı az olduğunda yanlış negatiflik görülebilmektedir (74, 76).

Antikor Saptama Testi:

Moleküler testlere göre daha basit testlerdir. COVID-19 virüsüne karşı geliştirilen immünglobulin (Ig) G, IgM, IgA antikorlarını saptamada kullanılır. Doğru zamanda çalışıldığında doğru sonuçlar elde edilir. Diğer tanı yöntemlerini doğrulayıcı olarak kullanılabilir. Enfeksiyonun aktif mi pasif mi olduğu kararında etkilidir. RT-PCR'a üstünlüğü geçirilmiş enfeksiyonları da saptayabilmesidir (86-88).

COVID-19 için üretilmiş bir çok serolojik test bulunmaktadır. Testler tükürükten, serumdan veya plazmadan alınan örnekler ile yapılabilmektedir. Bir çok test hem IgG düzeyini hem de IgM düzeyini tespit etmede kullanılırken bazıları sadece total immünglobulin düzeyini tespit edebilmektedir ve sadece antikor varlığını göstermek için kullanılırlar. Sensitivitesi %73-100 arasında değişirken spesifiteleri %99-100'dür. Elisa bazlı IgM ve IgG tespit eden testlerin sensitivitesi %77-83 civarında iken spesifitesi >%95'tir. PCR testi pozitifliğinden 14 gün sonra çalışılan antikor testlerinin sonuçları daha güvenilir olmaktadır (74, 89-91).

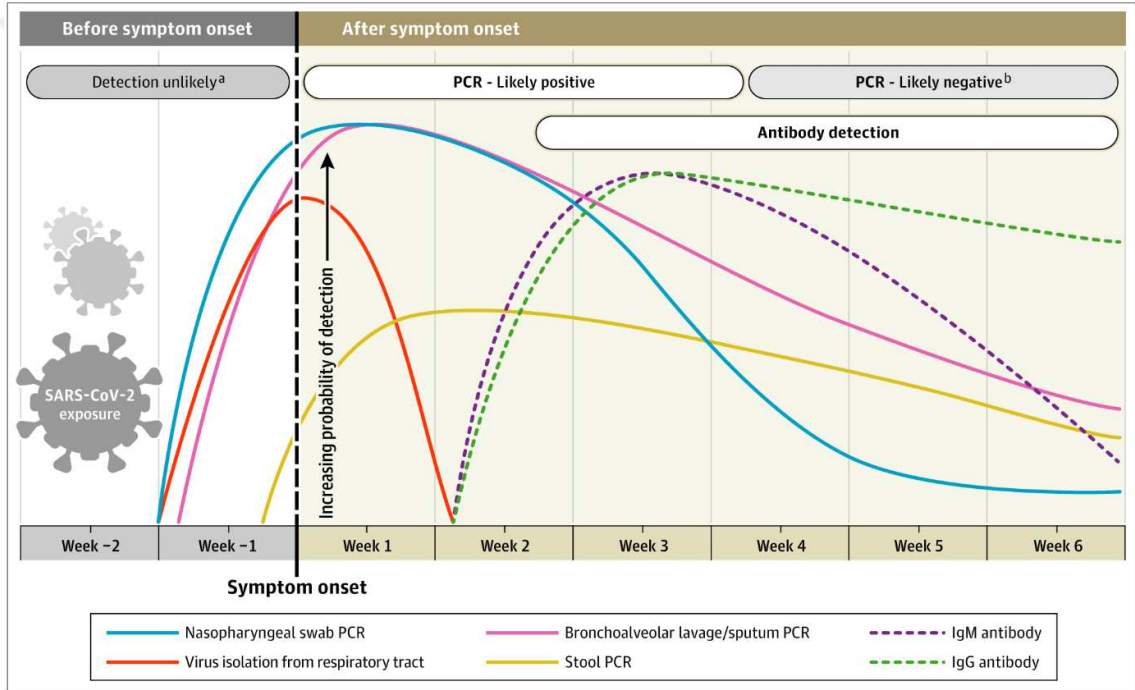
SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Serolojik Testlerin Kullanımı (86-88):

- Hedef popülasyondaki enfeksiyonun seroprevalansının saptanması
- Asemptomatik vakaların saptanıp bulaşın önlenmesi (CDC önerilerinde yer almamaktadır)
- Teması olan kişilerin takibi
- Viral RNA'nın negatif olduğu geç dönemdeki olgularda tanının kesinleştirilmesi
- Bağışıklığı bulunan kişilerin sayısının tespiti ve toplam pozitif vaka sayısı
- PCR testlerinin sensitivitesi hakkında bilgi edinilmesi

- Pandeminin istatistiki bilgilerinin elde edilmesi, dolayısı ile hastalıkla mücadeleye yön vermesi

Serolojik Yöntemlerin Uygulanması:

DSÖ, serolojik tanı yöntemlerinin kullanımında test sadece tek sefer çalışılacak ise semptomların başlama tarihinden en az 21 gün sonra yapılması önerisinde bulunmaktadır. Akut dönemde yapılacak olan testler için ilk testin birinci haftada yapılmasını, ikinci testin ise ilk testten 3-4 hafta sonra yapılmasını önermiştir (92). Şekil 2.5'te enfeksiyon sürecine göre tanı testlerinin kullanımı sunulmuştur (85).

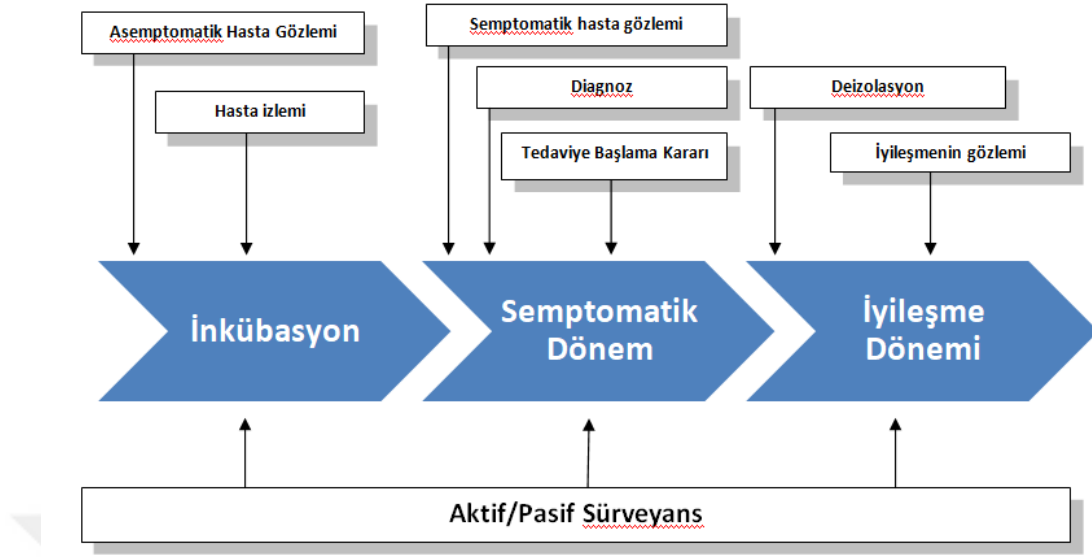


Şekil 2.5 Enfeksiyon sürecine göre tanı testlerinin kullanımı ve sonuçlarındaki değişimler

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249-51 (85).

2.4.4. Hücre Kültürü

COVID-19 için rutin tanı yöntemi olarak kullanımı önerilmemektedir. Hücre kültürü ile virüs izolasyonu daha çok virüs özelliklerini saptamada ve aşı çalışmalarında kullanılmaktadır. İnsan respiratuar epitel hücre kültürleri virüsün izolasyonunu sağlamada kullanılır (78).



Şekil 2.6 Olgularda tanı testlerinin uygulanması

2.5. TANI VE İZLEMDE LABORATUVAR TESTLERİ

Olguların laboratuvar sonuçları tanı koymanın yanı sıra enfeksiyonun şiddetini belirleme ve mortalite riskini saptamada da yardımcı olmaktadır. Şekil 2.6’da olguların tanı ve tedavisindeki ilişki şematize edilmiştir. Bulgular ARDS, DİK ve multi organ disfonksiyon sendromu gibi mortalitesi yüksek komplikasyonları belirleyerek hastalığın sağaltımına katkı sağlayabilir. Tablo-2.3’te laboratuvar parametreleri ve klinik ilişkisi sunulmuştur (93, 94).

Tablo-2.3 Laboratuvar parametrelerinin klinik kullanımı	
Klinik Durum	Laboratuvardaki Değişiklik
Karaciğer hasarı ve yetmezliği	Albumin düşüklüğü AST, ALT ve total bilirubin artışı
Metabolik anormallikler	Hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi Hipoglisemi

Akciğer hasarı, multi organ disfonksiyonu	Laktat dehidrogenaz artışı
Böbrek hasarı ve yetmezliği	Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin artışı
Kardiyak hasar ve yetmezlik	Troponin I/T, BNP, pro BNP, miyoglobin artışı
Hematolojik sistem etkilenmesi	Lenfopeni, nötrofili, trombositopeni
Koagülopati	Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzaması Fibrinojen azalması D-dimer artışı
Enfeksiyon varlığı ve inflamatuvar cevap	Ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP artışı
Bakteriyel enfeksiyon birlikteliği	Prokalsitonin artışı
Sitokin fırtınası varlığı	IL-6 artışı
Kas Hasarı	Kreatin kinaz artışı
Hücrel immün yanıt	CD4 ve CD8 T hücre sayısının azalması

2.5.1. Biyokimyasal Testler

Aminotransferazlar:

Yapılan çalışmalara göre COVID-19 karaciğer ve safra yollarındaki endotel hücrelerini enfekte edebilmektedir ve karaciğer hasarına bağlı olarak kanda karaciğer enzim düzeylerinde artış gözlenebilmektedir. Bu hasarın nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve enzim yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasında herhangi bir ilişki olmadığı görülmüştür. Hasarın sitokin fırtınası sendromu ve/veya ilaç ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Cai ve ark. 417 hasta ile yaptıkları araştırmalarında, karaciğer fonksiyon testlerindeki patolojik değerlerin hastane yatış süresi ile doğru orantılı olduğunu saptamışlardır (95, 96).

BUN ve Kreatinin:

COVID-19'un böbrek hücrelerini enfekte etmesi sonucu böbrek fonksiyonlarını gösteren kreatinin ve BUN değerlerinde genellikle yükseklik görülmektedir. Araştırmalara göre böbrek tutulumu olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızında düşme, hematüri ve proteinüri saptanmıştır (97).

Elektrolitler:

COVID-19 ile enfekte kişilerin genellikle plazma sodyumu ve potasyumu düşük olarak saptanmıştır. Fakat bu durumun risk faktörü olup olmadığı konusu henüz aydılatılamamıştır. Chen ve ark. 113 COVID-19 hastası ile yaptığı çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak ölen hastaların potasyum düzeylerinin hastalıktan kurtulanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (98).

LDH:

Doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Araştırmalarda başvuru sırasında LDH yüksekliğinin hastalarda mortaliteyi artırdığı görülmüştür (98, 99).

2.5.2. İnflamasyon Bulgusu Testler**CRP:**

Pozitif akut faz reaktanlarındandır. Karaciğerde sentezlenir. COVID-19 ile enfekte kişilerde CRP büyük oranda yüksek bulunmuştur ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. CRP yüksekliğinin mortal seyredebilecek vakaları erken tespit etmede önemli olabileceği üzerinde durulmaktadır. Luo ve ark. ilk başvurudaki CRP düzeyinin enfeksiyonun şiddetini değerlendirmede kullanılabilir olduğunu yaptıkları retrospektif çalışmada göstermişlerdir (99).

Sedimentasyon (ESH):

Enfeksiyonun seyrinin ve tedaviye cevabının değerlendirilmesinde kullanılan bu belirteç genel olarak COVID-19 ile enfekte kişilerde hafif yüksek olarak görülmektedir. Tan ve ark. erken dönemde CRP artışı birlikte tespit edilen eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) yükselmenin şiddetli COVID-19 enfeksiyonları ile ilişkili olabileceklerini bulmuşlardır. Tomografik bulgular ortaya çıkmadan bulgu

vermesi ve pahalı bir test olmaması nedeniyle kullanımının yaygınlaşmasını önermektedirler (97, 99).

Prokalsitonin:

Pozitif akut faz reaktanlarından olan prokalsitoninin bazı çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonlarında artışı gösterilmiştir. Progresif artış görülen prokalsitonin düzeyleri kötü prognoza işaret ederken, prokalsitonin artması durumunda başta bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere sekonder enfeksiyon açısından hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir (100).

Sitokinler:

COVID-19 sonucu oluşan sitokin fırtınası sendromu sebebiyle bazı sitokin değerleri önemli hale gelmiştir. Bu durumun oluşmasına IL-6'nın aracılık ettiği düşünülmektedir. IL-6 düzeyinin yanı sıra COVID-19'un sebep olduğu sitokin fırtınasında IL-2, IL-6 ve IFN düzeylerinde de artış gözlenmiştir (101, 102).

Ferritin:

Vücuttaki demir rezervlerini belirlemede kullandığımız ferritin düzeyi aynı zamanda pozitif bir akut faz reaktanıdır. COVID-19 enfeksiyonunda ferritinde hafif bir artış görülür. Enfeksiyonun mortalitesini değerlendirmede önemli olabileceği düşünülmektedir (103).

2.5.3. Hemotolojik Testlerin Bulguları

Tam Kan Sayımı:

Yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonunda hastalarda lökositöz gözlenmiştir. Şiddetli enfeksiyonlarda genellikle hafif bir lökositöz görülürken, ölümle sonuçlanan olgularda ciddi lökositozun eşlik ettiği tespit edilmiştir. Enfeksiyonun seyrini değerlendirirken hastanın takibindeki lökosit değerlerindeki artış kötü progresyona işaret olarak düşünülmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda hastaların nötrofil oranı ve değerlerinde artış görülürken, lökositoya zıt olarak lenfosit ve eozinofil düzeylerinde düşüş dikkat çekmiştir. Bunun sebebi olarak inflamasyon sırasında lökositler apoptoza yönlendirilirken, nötrofiller sentez yönünde uyarılır.

Nötrofil/lenfosit oranındaki bu yükselmenin enfeksiyonun şiddeti ve seyrini belirlemede değerli olabileceği bir çok çalışmada gösterilmiştir (103-106).

Koagülasyon Parametreleri:

COVID-19 enfeksiyonunda koagülasyon parametrelerinde pıhtılaşma lehine bozukluk saptanabilmektedir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda D-dimer seviyelerinde ayaktan tedavi alan veya servis takibi gereken hastalara göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Ayrıca protrombin zamanı enfeksiyonun şiddetini belirlemede kullanabileceğimiz laboratuvar tetkiklerindendir.

Koagülasyon parametreleri COVID-19'un olası komplikasyonlarından olan yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğunun tanısında oldukça önemlidir (104-106).

2.5.4. Kardiyak Parametreler

Kardiyak Troponinler:

Miyokardiyal hasar için hassas belirteçlerden biri olan troponin I, COVID-19'un neden olduğu tromboz ve enfarktüs aracılığı ile ya da direkt miyokardiyal inflamasyon sonrası dolaşımdaki düzeyinde yükseklik görülebilir (104, 107, 108).

Kreatin Kinaz (CK):

Miyokardiyal hasarın göstergelerinden bir tanesidir. Kalp kasına spesifik olmayan bu belirtecin, herhangi bir kas hasarında da dolaşımdaki düzeyi artar. COVID-19 ile enfekte kişilerde genellikle serum düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (104, 107).

Miyogloblin:

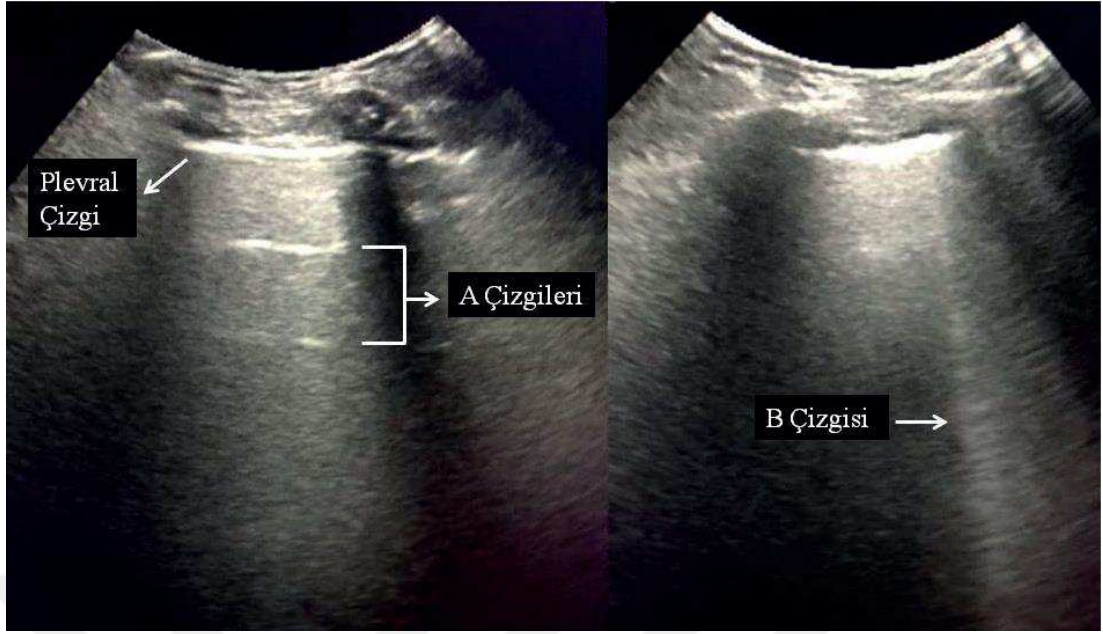
Vücutta yaygındır. Kalp kasına spesifik olmamakla birlikte COVID-19 enfeksiyonunda miyokardiyal hasara bağlı dolaşımdaki miktarında artma görülebildiği tespit edilmiştir (104, 107).

Yapılan çalışmalar, COVID-19'a bağlı mortaliteyi belirlemede, hastalığın takibine ve tedavisine yön vermede, enfeksiyonun ciddiyetini anlamada laboratuvar tetkiklerinin önemli olduğunu göstermiştir. COVID-19 enfeksiyonun şiddetini belirlemede ve prognozunu öngörmeye lenfopeni, serum aminotransferazları, CRP,

özellikle Na ve K gibi elektrolitler, D-Dimer, ferritin, LDH, fibrinojen, IL-6, prokalsitonin, troponin I, kreatinin gibi belirteçler ön planda yer almaktadır (109, 110).

2.6 RADYOLOJİK YÖNTEMLER

Radyolojik yöntemler, bir çok pulmoner hastalıkların tanısında ve progresyonunu değerlendirmede başvurulmuş temel tetkiklerdir. COVID-19 ile enfekte hastaların tanısında ve komplikasyonlarını belirlemede tüm dünyada radyolojik görüntülemeye sıklıkla başvurulmaktadır. En sık kullanılan yöntemler Posteroanterior Akciğer Grafisi (PAAG) yani direk grafi ve bilgisayarlı tomografidir (BT). Radyoloji dernekleri COVID-19 taraması ve tanısı için kullanılmasını önermese de klinikte sık olarak kullanılmaktadır (111, 112). Bu durumun oluşmasındaki en büyük sebep RT-PCR testinin sensitivitesinin istenilen oranda olmaması ve kliniklerdeki yetersiz kit sayısıdır (111, 113). Diğer görüntüleme yöntemleri arasında olan akciğer ultrasonografisinin de subplevral tutulumu değerlendirmek için kullanımı düşünülebilir (114, 115). COVID-19 enfeksiyonunun akciğer US’de görülen en önemli bulgusu subplevral interlobüler septa düzeyinde belirginleşme sonucu görülen düzensiz B çizgileridir. Birbirinden ayrı veya toplu olarak görülebilir, dikeydirler. B çizgileri COVID-19 için tipik bir bulgu olsa da diğer interstisyel akciğer hastalıklarında da görülebilmelerinden dolayı spesifitesi düşüktür. İtalya ve Çin’de yapılan çalışmalarda “ışık huzmesi” veya “şelale belirtisi” olarak adlandırdıkları COVID-19’a spesifik bir B çizgisi tipi tarif edilmiştir (Şekil 2.7). Akciğerde tespit edilen konsolidasyonlar gerileme sürecine girdiğinde normal akciğer US’de de görülen yatay A çizgileri ortaya çıkar (Şekil 2.7). Bu çizgiler düzenli aralıklarla sıralanan opasiteler olarak görülmektedir (116-119).



Şekil 2.7 Akciğer USG’de saptanan A ve B çizgileri – Nuri Barış Hasbal ve ark.’dan alınmıştır(116).

PAAG’nin erken dönemde tespit edilen ve hafif geçirilen COVID-19 enfeksiyonlarında tanısal anlamda yararı sınırlıdır. Ancak taşınabilir görüntüleme cihazlarının kullanılabilirliği nedeniyle COVID-19’un bulaşıcılığı göz önüne alındığında klinikte çokça fayda sağlamaktadır. Bilhassa hastalığın seyrinin takibinde öncelikli olarak düşünülmesi önerilmektedir. BT cihazlarının sabit olması, hastanın taşınması sırasında oluşabilecek bulaşlar ve ciddi vakaların taşınmasındaki problemler BT kullanımını sınırlamaktadır (113, 114, 120). PAAG bulguları inkübasyon periyodundan sonraki 10-12. günlerde en belirgindir. Özellikle alt zonlarda, periferik yerleşimli, her iki akciğerde de bulunan konsolidasyon alanları izlenir (120, 121).

BT, iki şekilde hastalara çekilebilir: Düşük doz ve standart doz. Hastaların takibinde kontrol amaçlı kullanımlarda ve genç erişkinlerde, çocuk popülasyonda düşük doz prosedürünün tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak düşük doz çekimlerde buzlu cam görünümünün olsa dahi izlenemeyeceği unutulmamalıdır. COVID-19 pnömonisinin bulgularını incelemek için intravenöz kontrast madde kullanılmasına ihtiyaç yoktur (121-123).

Pek çok çalışma, BT'nin spesifitesinin (%25-53) düşük olduğunu vurgulamaktadır. Özellikle erken evredeki enfeksiyonlarda negatif prediktif değerinin (%42) düşük olması nedeniyle taramada kullanılmaması yönünde bir çok öneri mevcuttur (113, 120-122).

Enfeksiyonun akciğerlerdeki tipik BT bulgusu posterior bölgede yerleşmiş periferik nodüller ya da yuvarlık görünümlü buzlu cam opasitelerdir (124). Bu opasitelerle, bazı durumlarda “kaldırım taşı” görünümü olarak tanımlanmış interlobüler septal kalınlaşmalar da görülebilir (122, 124, 125). COVID-19 enfeksiyonlarında lezyonlar genellikle multilobüler olarak ve her iki akciğerde görülür. Bazal veya diffüz tutulum gösterebilir (124).

2.7. ÇOCUKLARDA COVID-19’DA KLİNİK YAKLAŞIM

2.7.1. İnkübasyon Periyodu

Kişinin virüs ile temasından sonraki 2-14 günlük sürenin COVID-19’un inkübasyon periyodu olduğu tahmin edilmektedir. Ortalama 4-5. günlerde semptomlar ortaya çıkmaktadır. 1099 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, COVID-19 tanılı ve tamamı semptomatik olan hastaların ortalama inkübasyon süresi 4 gün olarak hesaplanmıştır. COVID-19 tanısı doğrulanmış 181 olgunun değerlendirildiği başka bir araştırmada da ortalama inkübasyon periyodu 5,1 gün olarak tespit edilmiştir (126, 127).

2.7.2. Asemptomatik Seyir

Enfeksiyonun semptomsuz seyrettiği olgu sayısı tam olarak bilinmemektedir. Oldukça fazla olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada bir gemideki tüm kişilere COVID-19 taraması yapılmış. Gemideki kişilerin %17’sinin testinin pozitifliği doğrulanmıştır. Bu hastaların yarısında hastalık semptomatik iken diğer yarısının herhangi bir şikayeti bulunmadığı gözlenmiştir (122). 210 vaka ile yapılan başka bir çalışmada doğum nedeniyle hastaneye gelen, semptomu olmayan gebe kadınların nazofaringeal sürüntüler ile yapılan taramasında %14’nün testi pozitif olarak gelmiştir (128). Ancak semptomu olmayan hastalarda da patolojik bulgulara rastlanabileceği düşünülmektedir. Semptomu olmayan ancak teması nedeniyle takip edilen 55 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların %67’sinde ilk başvuruda BT’de pnömonik alan tespit

edilmiştir. Aynı hastaların düzenli takibinde iki hastanın hipoksik olduğu görülmüş, takipte hastaların tamamının sağlığına kavuştuğu gözlenmiştir (129).

2.7.3. Klinik Bulgular

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda COVID-19 tanısı konulan çocuk yaş aralığı 1,5 ay-17 yaş arasındadır. Enfeksiyon kaynağının ise aile bireyleri ya da enfekte kişiler olduğu bildirilmiştir (130). İlk başvuruda semptomatik olanlarda genellikle ateş, baş ağrısı, yorgunluk, kuru öksürük gibi şikayetler tespit edilmiştir. Bunun yanında bir çok çocuğun asemptomatik olarak hastalığı geçirdiği bilinmektedir (130, 131). Çin’de yapılan 2143 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada vakaların klinik değerlendirme ile %4,4’ünün asemptomatik, %50,9’unun hafif, %38,8’inin orta, %5,2’sinin ağır, %0,6’sının da kritik olduğu görülmüştür. Enfeksiyonun ağır ve kritik düzeyde olduğu değerlendirilen vakaların büyük bölümünün 1 yaş altı olduğu tespit edilmiş (132). ABD verilerinde, başvuruda enfekte çocukların %73’ünde ateş, öksürük, solunum sıkıntısı bulgularının en az birine sahip oldukları, ek hastalığı olan (%23) ve 1 yaşından küçük çocukların (%62) daha yüksek oranlar ile hastane bakımına ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Kötü prognozlu çocuklarda kronik akciğer hastalıklarının, konjenital kalp hastalıklarının, immün sistem bozukluklarının, obezitenin, kontrolsüz tip 1 diabetes mellitusun, nöromusküler hastalıkların ve erken doğum öyküsünün olduğu görülmüştür (12). Bazı çocuk hastalarda burun akıntısı ya da tıkanıklığı ve/veya gastroenterolojik semptomlara (ishal, kusma, bulantı) rastlanabilmektedir. Çocuklar genellikle enfeksiyonu hafif atlatırken, ateş veya pnömoni saptanması hastalığın prognozunu kötü etkileyebilir. Çocuk hastalarda genellikle enfeksiyonun başlangıcından itibaren 7-14 gün sonra iyileşme görülse de bazı vakalarda alt solunum yolunda patolojik bulgulara rastlanabilmektedir (133). Çin’de 20 çocuk hasta üzerine yapılan çalışmada çocuklarda yüksek ateş saptanmamıştır. Enfeksiyonun hafif seyrettiği çocuklarda rinit, öksürük, baş ağrısı, yorgunluk, ishal gibi semptomlar görülürken ağır seyri olanlarda nefes darlığı, iştahsızlık ve siyanoz tespit edilmiştir (134). Çin’de yapılan ek hastalığı olmayan, 34 çocuk hastanın olduğu başka bir çalışmada ise çocukların %91’inde herhangi bir solunum yolu semptomu mevcutken, %9’unda hiç bir semptom yoktu. Aynı çalışmada en sık rastlanan semptomların ateş (%50) ve öksürük (%38) olduğu gösterilmiştir. Çocukların genellikle 7-14 gün içerisinde sağlığına kavuştuğu görülmüştür (135).

Çin’de yayınlanmış en büyük çalışmalardan olan Dong ve ark. olası ve kesin COVID-19 tanılı 2143 çocuk hastanın verilerini incelemişlerdir. Hastaların %34,1’inin tanıları kanıtlanmıştır. %65,9 hasta ise olası COVID-19 olarak düşünülmüştür. Erkek hastalar daha sık olup (%56,6), hastaların tamamının yaş aralığı 2-13 (ortalama 7 yaş) yaştır. Hastaların %4,4’ünde herhangi bir semptom görülmezken, %50,9’u hafif, %38,8’i ise orta şiddette olarak nitelendirilmiştir. Çalışmada ağır hastalık riski daha küçük yaş grubunda daha yüksek (1 yaş altı: %10,6 iken 15 yaş üstü: %3) olarak bulunmuştur (136). Amerika’da yapılan başka bir büyük çalışmada çalışmaya 2572 çocuk alınmıştır. Erkek çocuk oranı Çin’deki verilerle benzer olup %57 olarak görülmüştür. Çalışmadaki çocukların yaş aralığı 0-17 (ortalama 11 yaş)’dır. 1 yaş altı çocukların hastane bakımı ve yoğun bakım ihtiyacı 1-17 yaş çocuklara göre artmış olduğu görülmüştür. Aynı çalışmadaki komorbid durumların sorgulandığı 345 hastanın %23’ünde en az bir tane ek hastalığa rastlanmıştır. Çalışmadaki 3 hastanın hayatını kaybettiği görülmüştür fakat bunların komorbid durumları hakkında bilgi bulunmamaktadır (12).

Tablo-2.4’te hastaların kliniklerine göre sınıflaması verilmiştir (133).

Tablo-2.4 Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun klinik sınıflaması		
1	Asemptomatik enfeksiyonlar veya sessiz enfeksiyonlar	COVID-19 testi pozitif ama klinik semptomları veya akciğer grafisinde anormal bulgular olmayan çocuklar
2	Akut üst solunum yolu enfeksiyonu	Akciğer grafisinde pnömoni bulguları veya sepsis olmayan ama klinik semptom (ateş, boğaz ağrısı, rinit, yorgunluk, baş ve vücut ağrısı gibi) gösteren çocuklar
3	Hafif pnömoni	Ateşli veya ateşsiz olup öksürük gibi solunum yolu semptomları bulunan, akciğer grafisi pnömonik bulgular içeren ama ağır pnömoni tanımlamasına uymayan çocuklar

4	Ağır pnömoni	Solunum sayısının yüksek olması (ateş ve ağlama yok iken, <1 yaş çocuklar için solunum sayısı hızı ≥ 70 /dakika, ≥ 1 yaş çocuklar için solunum sayısı hızı ≥ 50 /dakika), oksijen saturasyonunun $< \%92$ ölçülmesi, zorlu solunum bulguları (inleme, burun kanadı solunumu gibi) varlığı, siyanoz ve apne ile birlikte olan hipoksi, bilinç değişikliklerinin görülmesi, dehidratasyonun eşlik ettiği iştahsızlık veya beslenme zorluğunun olması
5	Kritik (yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oluşan) vakalar	Mekanik ventilasyon kullanımı ihtiyacı, şok gelişmesi, diğer organ yetmezliklerinin de beraberinde görüldüğü komplike enfeksiyon tablosu

Son zamanlarda çocuklarda görülen, COVID-19 ile ilişkili, Kawasaki hastalığı ile benzer bulguları olan olgular bildirilmiştir. Pediatrik inflamatuvar multisistem sendromu (MIS-C) içerisinde tanımlanan klinik tablo oldukça nadirdir ancak ölüm ile sonuçlanabilecek kadar ciddi bir durumdur. Hastalarda yaklaşık olarak 4 gündür devam eden ateş, hipotansiyon, karın ağrısı, ishal, bulantı gibi gastrointestinal yakınmalar, döküntüler, baş ağrısı, kalbin tutulumu sonrası miyokardit, şok, şoka sekonder solunum sayısında artma ve solunum sıkıntısı bulguları saptanabileceği görülmüştür (137-139). COVID-19 vakalarındaki pik ile, MIS-C vakalarındaki pik arasında ilişki görülmesi nedeniyle ile post-enfeksiyöz bir komplikasyon olduğu düşüncesi öne çıkmaktadır (137, 138, 140). MIS-C tanı kriterleri açısından T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi (Tablo-2.5) ile WHO ve CDC'nin rehberleri oldukça benzerdir (139, 141, 142).

Tablo-2.5 T.C. Sağlık Bakanlığı Çocuklarda COVID-19 ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendromu Vaka Tanımı

- 1- 0-21 yaş aralığında
- 2- 1 günden uzun süren 38,1 derece ve üzeri ölçülmüş ateş veya ailenin ateş şikayeti bildirimi
- 3- Laboratuvar incelemelerinde inflamasyonu doğrulayan değerler (2 veya daha fazla)
 - Yüksek CRP
 - Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı
 - Yüksek fibrinojen
 - Yüksek prokalsitonin
 - Yüksek D-dimer
 - Yüksek ferritin
 - Yüksek LDH
 - Yüksek IL-6
 - Nötrofili
 - Hipoalbüminemi
- 4- Hastanın yataklı servis gözlemine gerektirecek kadar şiddetli enfeksiyon tablosu
- 5- Çoklu organ-sistem tutulumu (2 veya daha fazla)
 - Kardiyovasküler sistem (Şok, troponin ve/veya BNP yüksekliği, ekokardiyografide patolojik bulgular, ritim bozukluğu)
 - Solunum sistemi (Pnömoni, Akut Respiratuvar Distres Sendromu, pulmoner emboli)
 - Üriner Sistem (Böbrek yetmezliği)
- 6- Ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların ön planda olmaması (Bakteriyel sepsis, miyokardite sebep olan enterovirüs gibi enfeksiyonlar, streptokok ve stafilokok gibi bakterilerin neden olduğu toksik şok sendromları gibi)
- 7- Daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirdiğine dair ya da geçirilmekte olan enfeksiyona dair kanıt bulunması (Aşağıdakilerden en az birinin olması)
 - SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği
 - SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği

- SARS-CoV-2 antijen pozitifliği
- Şikayetlerin görülmesinden önceki 1 ay içerisinde COVID-19 pozitif vaka ile temas

MIS-C tedavisi hastaya özel planlanmalıdır. Tedavide genellikle seftriakson, vankomisin gibi farmakolojik ajanların başlanması önerilmektedir. Ek hastalık varlığına göre ve son dönemde kullandığı antibiyoterapiye göre diğer ajanların kullanımı düşünülebilir. Hastalarda kardiyak izlem önemlidir. Kardiyak enzim ve elektrokardiyografi takibi muhakkak yapılmalıdır. MIS-C’te yüksek oranda miyokarditin eşlik ettiği unutulmamalı ve sıvı desteği yapılırken miyokardit olasılığı göz önüne alınmalıdır. Kawasaki Sendromu kriterlerini karşılayan hastalara intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi 2 gr/kg dozunda ve aspirin tedavisi 50-80 mg/kg/g dozunda başlanmalıdır. COVID-19 PCR testi pozitif olup ağır viral pnömoni bulguları görülen hastalarda antiviral tedavi düşünülebilir (139). Yapılan çalışmalar, respiratuvar şikayetleri bulunmayan adolesan çocuklar üzerinde anakinranın (IL-1 reseptör antagonisti) başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir (143).

2.7.4. Laboratuvar Bulguları

Lökosit sayısı artmış, normal veya azalmış olarak görülebilirken beraberinde lenfopeni ya da lenfositoz ve nötrofil yüksekliği ya da düşüklüğü gözlenebilir. Trombosit sayısı da düşük olarak saptanabilir. Bazı hastalarda dolaşımda transaminazlar ve miyohemoglobin yüksek olarak saptanabilir. Hastalarda genellikle CRP ve prokalsitonin normal aralıkta saptanmıştır. Yükselmiş prokalsitonin saptandığında hastada eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyon ihtimali mutlaka düşünülmelidir. Ciddi enfeksiyonlarda koagülasyon testlerinde pıhtılaşma lehine bozulma, D-dimer yüksekliği, artmış LDH ve karaciğer fonksiyonlar testlerinde patoloji saptanabilir (134, 144-146). Yapılan 34 çocuğun dahil olduğu bir çalışmada hastaların %83’ünün tam kan sayımı normal olarak değerlendirilirken hastaların %1’inde nötropeni ve lenfopeni izlenmiştir. Aynı çalışmada çocukların %30’unda dolaşımda artmış LDH seviyesi görülmüştür (135). Henry ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada 66 çocuğun bulguları değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların %69,2’sinde

lökosit sayısı normal, %15,2'sinde lökositoz, %15,5'inde ise lökopeni saptanmıştır. Çalışmadaki çocukların %4,6'sında nötrofili görülürken, %6'sında nötropeni izlenmiştir. Hastaların %3'ünde lenfopeni, %13,6'sında CRP yüksekliği ve %10,6'sında prokalsitonin seviyelerinin yüksek olduğu izlenmiştir (147). İnfantlarda immün sistemin yanıtlarının erişkinlerden farklı olması sebebiyle lenfopeni tespit edilemeyeceği akılda tutulmalıdır. Çin'de bildirilen bir olguya göre COVID-19 tanısı almış 1 yaşındaki hastaların lökosit sayısında anlamlı bir değişiklik görülmeden natural killer hücre sayısında azalma görülmüştür. Hastanın takibinde 1. ve 5. günlerde bakılan IL-6 düzeyinde yükselme görülmüştür. Bu durum, 5 yaş altı çocuklarda, hastalığın şiddeti ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilecek ağır pnömoniler ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir (148). Lu ve ark.'nın yaptığı 171 çocuk hastanın bulunduğu çalışmada çocukların %3,5'inde lenfosit sayısında düşüklük görülmüştür (149). Qui ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya COVID-19 ile enfekte 36 çocuk hasta katılmış, çocuklardaki lökositlerin, lenfositlerin ve kardiyak enzimlerin değerlerinin erişkinler ile benzer olduğu görülmüştür (150). COVID-19 ile enfekte hastaların başvurusunda bir çok farklı klinik ve laboratuvar bulgu ile karşılaşabiliriz. Yapılan incelemeler normal olabilir. Hastaların klinik takibinde düzelme görülmemesi veya hastalığın ilerlemesi durumlarında laboratuvar parametrelerinin tekrarlanması yararlı olabilir.

2.7.5. Solunum Sisteminin Radyolojik Bulguları

Enfeksiyonun erken evrelerinde PAAG normal görülebilir ancak ağır olgularda tek taraflı ya da çift taraflı opasiteler ve konsolidasyon alanları saptanabilir(139). Lu ve ark.'nın yaptığı 171 çocuğun bulunduğu değerlendirmede çocukların BT incelemelerinde %32,7'sinde buzlu cam opasitesi görülmüştür. %18,7'sinde lokal ve %12,3'ünde çift taraflı infiltrasyon görülürken %1,2'sinde interstisyel değişiklikler tespit edilmiştir. Tüm çocukların %64,9'una doktorları tarafından pnömoni tanısı konmuştur (149). Yan ve ark. ları tarafından yapılan 134 çocuğun katıldığı bir başka çalışmada %70,4'ünün görüntülemesinde (PAAG ve/veya BT) viral pnömoni ile uyumlu görünüm tespit edilmiştir (151). Bunlara ek olarak interlobüler septal kalınlaşma, halo belirtisi ve subplevral tutulumla dair görünüm bildirilmiştir (139). Erişkinlerin aksine çocuklarda periferik tutulum nadir görülmektedir (152). Erken dönemde görüntülemelerin normal olabilmesi nedeniyle radyasyonun yan etkilerini de

hesaba kattığımızda rutin BT kullanımı önerilmemektedir. Başvuran hastaların kliniğinin, laboratuvarının ve PAAG'nin değerlendirmesi detaylıca yapıldıktan sonra gereklilik durumunda BT kullanımı düşünülmelidir.

2.7.6. Anne Sütü ve COVID-19'un Çocukların Beslenmesi Sırasında Bulaşma Riski

COVID-19'un anne sütü ile geçişi hakkında yeterince bilgimiz bulunmamaktadır. Gebe iken enfeksiyon geçiren 6 annede yapılan çalışmada hiç bir annenin sütünde virüs saptanmamıştır (153). WHO, anne sütünde virüs görülmemesi nedeniyle annenin isteği halinde emzirmeye devam edilmesini tavsiye etmektedir. İnfantlara bulaşta da en önemli kaynağın solunum sistemi sekresyonları ile temas olduğu düşünülmektedir. Aktif enfeksiyonu bulunan annelerin emzirmeye devam ederken COVID-19 ile mücadelede kullandığımız el yıkama, maske takma ve yüzeyleri sık sık temizleme gibi koruyucu yöntemleri uygulaması önerilmektedir. Bir diğer yöntem olarak da enfekte anneden sağılan sütün veya formül mamaların hasta olmayan biri tarafından bebeğe verilmesi kullanılabilir. Anne sütünü sağarken pompa kullanıyorsa yine hijyen kurallarına uyması istenmektedir. Pompanın temizliğinin sağlıklı biri tarafından yapılması enfeksiyon bulaşını önlemede önemlidir (154).

2.7.7. Gebelikte COVID-19

Gebelikte olan fizyolojik değişikliklerden dolayı hipoksiye duyarlılık artmaktadır. Yine fizyolojik değişikliklerle hafif bir immün yetmezlik oluşması sebebiyle vücut viral enfeksiyonlara açık hale gelmektedir (153, 155). Gebelikte COVID-19 ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Coronavirüsün sebep olduğu SARS ve MERS salgınlarında düşükler, erken doğumlar, intrauterin gelişme gerilikleri ve anne ölümleri gibi bir çok komplikasyon bildirilmiştir (156). Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 ile enfekte 9 gebe incelenmiş ve bu gebelerin hiç birinde pnömoni bulgusuna rastlanmamıştır. Hepsinde ateş, öksürük, ishal gibi genel semptomlar görülmüştür. 9 gebenin 4'ünde preterm doğum eylemi görülmüştür. 6 annenin çocuğunda doğum salonunda yapılan amniyotik sıvı, kord kanı ve farinksten alınan örneklerde çalışılan RT-PCR negatif olarak sonuçlanmıştır. 1. ve 2. trimesterde geçirilen COVID-19'un vertikal geçişi ile ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır (153). Bazı yayınlarda, anneden bebeğe geçiş ihtimalini en aza indirmek için sezaryan

ile doğum, anne ve bebeğin temasının en kısa sürede kesilmesi, enfeksiyon süresince anne sütünün sağılarak verilmesi ve kordonun erken klemplenmesi önerilmektedir (153, 156). Gebeliğin 34-37. haftalarında tanı alanlara rutin kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir. Diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirip bebeğin pulmoner maturasyonunun sağlanması adına olan rehberlerin önerilerine uyulmalıdır. WHO, erken kordon klemplenmesinin geçiş ihtimalini azaltmadığını ve hatta verniksin antimikrobiyal özelliklerinden dolayı ilk 24 saatte anne yanında kalabileceğini belirtmektedir (154).

2.7.8. Yenidoğanlarda COVID-19

Yenidoğanlardaki enfeksiyon süreci ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Cai ve ark.'nın yaptığı çalışmalarında 3 yenidoğan vakası bildirmişlerdir. İlk olgu 3 gündür olan ve öksürük semptomları ile başvurmuş, ikinci olgu bir haftadır olan burun akıntısı ve kusma ile hastaneye başvurmuştur. 3. Vakada, enfekte bir anneden doğan 2. günündeki yenidoğanda solunum sıkıntısı görülmüştür (157). Şu ana kadar yapılan çalışmalar geçişin horizontal olduğunu ve yenidoğanların COVID-19 enfeksiyonunu daha hafif veya asemptomatik atlattığını göstermektedir (158). T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinin yenidoğan şüpheli enfeksiyon ve enfeksiyon tanımları Tablo-2.6 ve Tablo-2.7'de verilmiştir (139).

Tablo-2.6 Yenidoğanda şüpheli enfeksiyon tanımı

- Bebeğin doğumundan önceki 14 gün içerisinde enfekte olan annelerin bebekleri
veya
- Bebeğin doğumundan itibaren 28 günlük süreçte enfekte olan annelerin bebekleri
veya
- Aktif enfeksiyon sürecinde olan hastaların temasına maruz kalan bebekler

Tablo-2.7 Doğrulanmış yenidoğan enfeksiyonu tanımı

- Solunum yolundan alınan örneklerde RT-PCR testinin pozitif olması

2.7.9 Çocuklarda Tanı ve Yönetim

Başvuran hastalar, ayrılmış özel bir alanda, kişisel koruyucu ekipman giymiş ve maske takmış sağlık çalışanları tarafından değerlendirilmelidir. Muayene öncesinde detaylı temas öyküsü alınmalıdır. Genel durumu iyi olmayan, solunum zorluğu bulguları bulunan hastalara uygun serviste solunum ve dolaşım desteği sağlanmalıdır (159).

Tanıda serolojik testlerin (IgM ve IgG) yardımcı testler olarak kullanılması önerilmektedir. Asıl tanıda RT-PCR kullanılmaktadır (159). Semptomların görülmesinden sonraki 1-2 gün içerisinde virüs tespit edilebilir. Ağır enfeksiyonlarda 14 gün kadar, daha hafif vakalarda 7-12 gün kadar PCR pozitifliği devam edebilir (160).

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 ile enfekte anneden doğan bebeklerden maternal enfeksiyonu yansıtmaya olasılığından dolayı örneklemenin ilk günden sonra nazofarinks ve orofarinks bölgelerinden örnek alınarak yapılması önerilmektedir. Entübe hastalarda ise endotrakeal aspirat örneğinden test yapılması uygundur. Bebeğin takibinde klinik durumu göz önüne alınarak gereklilik durumunda tekrar PCR çalışılabilir (161).

Çocuklarda nazal boşlukların daha küçük olması sebebiyle sürüntü çubuğunun daha ince olması önerilmektedir. RT-PCR testi pozitif olarak sonuçlanan hastalardan örneklerin tekrarlanması faydalı olduğu düşünülmektedir. Testi negatif sonuçlanan hastalarda COVID-19'un dışlanamayacağı akılda tutulmalıdır (160). Hastalara birden fazla test yapılması tanının kesinleştirilmesinde fayda sağlayabilir.

2.7.10. Çocuklardaki COVID-19 Enfeksiyonunun Prognozu Ve Erişkinlerdeki Durumu

Şimdiye kadar elde edilen verilere göre, çocuklardaki enfeksiyon erişkin yaştakilere göre daha iyi prognozludur ve çocuklarda çok daha az görülür (162). Henüz nedeni ile ilgili kesin bilgiye ulaşılamamıştır. Daha az miktarda virüs maruziyeti, özellikle kış aylarında sık viral enfeksiyon geçirmeleri sebebiyle dolaşımda yüksek düzeylerde antikor bulunması, immün sistem maturasyonunun tam tamamlanmaması sebebiyle patojenlere erişkinlere göre farklı yanıt vermesi gibi hipotezler öne

çıkılmaktadır (136, 162). Bir fare çalışması, artmış inflamatuvar ve immün yanıtın akciğer hasarı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Buna göre, çocuklardaki enfeksiyona karşı olan yanıtın erişkinlere oranla zayıf olmasının enfeksiyonun daha hafif seyretmesine neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (163). Özellikle ACE-2 reseptör farklılığı üzerine olan hipotezlerin sayısı günden güne artmaktadır. Bir başka düşünceye göre erişkinlerde üretimi azalan melatonin, akciğere inflamatuvar hücre göçünü azalttığı ve oksidatif stres ile mücadeleye yardımcı olduğu düşüncesi de enfeksiyonun hafif seyretmesine bir neden olabilir (164).

2.7.11. Çocuklarda COVID-19 Tedavisi ve Yöntemleri

Çocukların tedavisinde kesinleştirilmiş özgün bir tedavi önerisi henüz bulunmadığından, genellikle solunum sıkıntısı bulunanlara oksijen, bakteriyel enfeksiyon düşündüren durumu olanlara antibiyoterapi gibi destek tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Ağır COVID-19 vakalarının tedavisi için tedavide antiviral ajanlar kullanıldığını bildiren yayınlar olsa da tedavinin etkinliği net olarak belirtilmemiştir (165). Tedavi planı her çocuğa özel olarak yapılmalıdır. Ağır viral pnömoni bulguları görülen ve komorbid durumların da eşlik ettiği çocuklarda hastalığın ilerlemesi tespit edilirse ilaç tedavisi düşünülmelidir. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi'nde önerilen tedavi şekli ve dozu Tablo-2.8'te gösterilmiştir (139).

Tablo-2.8 Çocuklarda COVID-19 Tedavisinde Kullanılabilecek Farmakolojik Ajanların Uygulama Şekilleri ve Dozları			
Yaş	Ajan	Doz	Tedavi Süresi
12-15 Yaş (Onam Alınarak)	Favipiravir 200 mg tablet	2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5 gün
15 Yaş Üstü	Favipiravir 200 mg tablet	2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5 gün

İnfluenza mevsimi dışında, oseltamivir ampirik kullanımı önerilmemektedir. İnflüzanın aktif olduğu dönemlerde görülen vakalarda sadece influenza tanı testi pozitif olursa oseltamivir düşünülmelidir. Favipiravir influenzaya karşı da etkilidir. Bu nedenle favipiravir kullanılan hastalara influenza tedavisi için ek olarak oseltamivir kullanılması gerekmez (139).

2.7.12. Aşı Geliştirme Süreci ve Geliştirilmekte olan COVID-19 Aşları

Aşı geliştirme aşamaları genel olarak uzun sürmektedir ve yıllar almaktadır. COVID-19 pandemisinde aşı geliştirme aşamaları hızlandırılmıştır. Dünyada bir çok ülkede SARS-CoV-2 ye karşı aşı çalışmaları yürütülmektedir. Geliştirilmekte olan bazı aşı türleri, zayıflatılmış canlı virüs, inaktif virüs, viral vektör, nükleik asit (RNA, DNA), protein subunit ve virüs benzeri partikül içeren aşılarıdır.

Aşı geliştirme prelinik değerlendirme ve 4 farklı klinik aşamada ilerler (166):

Faz 1: Aşı güvenliği test edilir. İmmünojenisite değerlendirilir. Doz aralıklı çalışmalar dahil edilebilir.

Faz 2: Daha fazla gönüllü üzerinde yapılır, güvenlik profili ve bağışıklık tepkisinin değerlendirilmesi amaçlanır.

Faz 3: Genellikle laboratuvar tarafından doğrulanmış hastalığı önlemedeki etkinliği belirlemek için tasarlanmıştır. Yüzde olarak aşı etkinliği, kontrol ürününü alanlara karşı aşı alanlar arasındaki hastalık insidansındaki azalma ile değerlendirilir (166).

Faz 4: Aşının kullanılmaya başlandıktan sonra etkinliğinin ve güvenilirliğinin izlenmesidir (167).

Genellikle bu fazlar sırayla ve her biri en az bir kaç yıl sürecektir şekilde tamamlanır. COVID-19 aşısında ise pandeminin boyutu ve etkin tedavi olmaması nedeniyle her biri bir kaç ayda tamamlandı.

Tablo-2.9 Başlıca Aşı Türleri ve Adayları				
Aşı Türleri	Aşı Adı ve Geliştiren	UygulamaYolu	Doz Sayısı	Doz Zamanı
Protein Subunit	Novavax	intramuskuler	2	0. ve 21. günler
	Sanofi Pasteur + GSK	intramuskuler	2	0. ve 21. günler
	Finlay Aşı Enstitüsü	intramuskuler	2	0. ve 28. günler
Viral Vektör (nonreplike)	Astra Zeneca + Oxford Üniversitesi	intramuskuler	1-2	0. ve 28. günler
	CanSino Biological Inc./Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü	intramuskuler	1	0. gün
	Gamaleya Araştırma Enstitüsü, Rusya Federasyonu Sağlık Bakanlığı (Sputnik V)	intramuskuler	2	0. ve 21. günler
	Janssen İlaç Firmaları	intramuskuler	1-2	0.ve/veya 56.günler
İnaktif Virüs Aşısı	Sinovac (CoronaVac)	intramuskuler	2	0. ve 14. günler
	Sinopharm	intramuskuler	2	0. ve 21. günler
	Bharat Biotech	intramuskuler	2	0. ve 21. günler
	ErciyesÜniversitesi	intramuskuler	2	0. ve 21. günler

DNA Temelli	Zydus Cadila	Intradermal	3	0., 28. ve 56. günler
RNA Temelli	Phizer/Biontech	intramuskuler	2	0. ve 21. günler
	Moderna	intramuskuler	2	0. ve 28. günler
	CureVac	intramuskuler	2	0. ve 28. günler

CoronaVac:

CoronaVac aşısı inaktif virüs aşısıdır. Çin menşeli bir şirket tarafından üretilmektedir. Aşı SARS-CoV-2'nin Afrika yeşil maymun böbrek hücrelerine inokule edilmesiyle elde edilir. Yapılan faz 1 ve 2 çalışmalarda aşılanan kişiler tarafından iyi tolere edildiği görülmüştür. Aşı ile ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiş olup olumsuz reaksiyonların hafif olduğu görülmüştür. En sık ise enjeksiyon yerinde ağrı görülmüştür, aşı sonrası ateş semptomu görece düşük görülmektedir (167, 168).

Brezilya, Şili, Çin ve Türkiye’de faz 3 klinik çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda Türkiye’de aşının etkinliği değerlendirildiğinde semptomatik hastalığı önlemede %83.5, hastaneye yatışı önlemede ise %100 etkili olduğu görülmüştür (168).

Oxford Üniversitesi ve Astra Zeneca:

Non-replikatif viral rektör aşısıdır. İngiltere, Brezilya ve Güney Afrika’da yapılan Faz 3 çalışmalarının ara sonuçlarında aşının semptomatik COVID-19’a karşın %70.4 oranında etkin olduğu görülmüş ve güvenlik düzeyi güvenilir olarak değerlendirilmiştir. Ciddi bir yan etki görülmemiş olup, aşılamanın hem humoral hem de hücrel immun yanıtı yol açtığı görülmüştür. Aşılamadan 14 gün sonra 1 kişide aşıyla ilişkili olduğu düşünülen transvers miyelit vakası bildirilmiştir (167, 168).

Phizer/Biontech:

Alman şirketi Biontech ile Amerikan şirketi Phizer’ın geliştirdiği mRNA aşısıdır. Aşının transport ve saklama koşulları sıkıntı yaratmaktadır. -70°C saklanmalı ve taşınmalıdır. Açıldıktan sonraki 6 saatte tüketilmelidir. Aşılamanın hem hücrel hem de humoral immun yanıtı yol açtığı görülmüştür. ABD, Almanya, Türkiye,

Güney Afrika, Arjantin ve Brezilya’da faz 3 klinik çalışmaları yapılmıştır. 2 doz aşılamanın 16 yaş üstü kişilerde %95 etkinlik sağladığı görülmüştür. Ciddi yan etki görülmesi nadir olup genellikle görülen yan etkiler bir kaç gün içerisinde ortadan kaybolmaktadır. Sık görülen sistemik yan etkilere baş ağrısı ve yorgunluk örnek verilebilir. Avrupa Birliği komisyonu ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanıp Avrupa’da ilk uygulanan COVID-19 aşısıdır (167, 168).

Çocuklarda COVID-19 aşılara bakılacak olursa Phizer- Biontech aşısının 12 yaş üstü kullanım endikasyonu vardır. Çocukluk çağında uygun çocukların aşılama önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çalışmalarda Phizer aşısının 12-15 yaş arasında ve yetişkin yaşlarla karşılaştırıldığında etkinlik, yan etki profili, immunojenisite açısından benzer sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Diğer aşılarla ve daha küçük yaşlarda yapılan çalışmalar halen devam etmektedir (169).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu tez çalışması tıbbi kayıtlar üzerinden yapılmıştır. Retrospektif, tek merkezli, gözleme dayalı bir çalışmadır. 1 Haziran 2020 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi’ne başvuran, COVID-19 benzeri semptomları olan, kronik hastalığı bulunmayan, 1 yaşın üstünde, 18 yaşın altında, sigara ve alkol kullanmayan, immün yetmezliği bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Başvuru sırasında hastayı değerlendiren hekimin kararı ile T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi’ndeki test alma algoritması esas alınarak, gereken hastalardan PCR testi alınmıştır. Sürüntü örneği, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi’ne uygun şekilde oral ve nazofaringeal mukozadan alındı. Yine değerlendiren hekimin kararı ile başvuru esnasında tam kan sayımı, biyokimya parametreleri, akut faz reaktanları, PAAG gibi gerekli ileri tetkikler planlanmıştır.

Çalışmaya 1 yaş altındaki ve 18 yaş üstündeki, herhangi bir kronik hastalığı olan, immün yetmezliği bulunan, sigara ve/veya alkol kullanan hastalar alınmadı.

Çalışmaya 231 hasta dahil edildi. Hastalar PCR (+) ve PCR (-) olarak iki grupta incelendi. Bu iki grubun değerlendirilmesinde kullanılan parametreler şunlardır:

*Yaş: 1-5 yaş okul öncesi grup

6-12 yaş okul çağı

13-18 yaş adolesan çağı

*Cinsiyet: Kız/Erkek

*Başvuru Semptomları: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas/eklem ağrısı, karın ağrısı, ishal, koku/tat kaybı

*Laboratuvar (170):

WBC: 1-3 yaş için 6-17,5 x1000 μ L

4-7 yaş için 5,5-15,5 x1000 μ L

8-13 yaş için 4,5-13,5 x1000 μ L

13-16 yaş için 4,5-11 x1000 μ L

ALS: 1-3 yaş için 3-9,5 x1000 μ L

4-7 yaş için 1,5-7 x1000 μ L

8-13 yaş için 1,5-6,5 x1000 μ L

13-16 yaş için 1,2-5,2 x1000 μ L

ANS: 1-3 yaş için 1,5-8,5 x1000 μ L

4-7 yaş için 1,5-8 x1000 μ L

8-13 yaş için 1,8-8 x1000 μ L

13-16 yaş için 1,8-8 x1000 μ L

Üre: 10,8-38,4 mg/dl

Kreatinin: 1-3 yaş için 0,36-0,77 mg/dl

3-8 yaş için 0,4-0,9 mg/dl

8-18 yaş için 0,5-1 mg/dl

AST: 35 U/L

ALT: 35 U/L

Na (sodyum): 135-145 mEq/L

K (potasyum): 4,1-5,3 mmol/L

LDH: 110-295 IU/L

D-dimer: <550 ng/mL

Fibrinojen: 180-350 mg/dL

Ferritin: 10-291 ng/mL

CRP: <5 mg/L

Troponin I: <40 ng/L

PAAG: Bilateral yamalı, nodüler alanlar, akciğer orta bölgesinde veya periferinde infiltrasyon alanları olması pozitif bulgu olarak değerlendirildi.

Hemogram parametreleri için numune EDTA'lı kan tüpü içine alınarak Mindray BC-6800 cihazı ile ölçüldü. Biyokimyasal testlerin ölçümünde Beckman Coulter marka AU5800 model analizör (BOME A.Ş.) ile BOME A.Ş.'nin çözelti ve kalibratörleri kullanıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde nitel veriler için frekansları ve yüzdeleri verilmiştir. Nicel verilerin normal dağılımı tespitinde kolmogrow smirnov ve shapiro wilk testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel veriler için tanımlayıcı istatistiksel methodlardan, aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri verilirken normal dağılım göstermeyen verilerde medyan (çeyrekler arası ayrılış) değerleri verilmiştir. PCR testi sonucu pozitif ve negatif bulunan iki bağımsız grup karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren verilerde student t testi uygulanırken normal dağılım göstermeyen verilerde mann whitney u testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler ki kare testi veya fisher exact test ile değerlendirilmiştir. PCR pozitifliği

öngörmede etkin olan faktörleri belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli binominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. PCR pozitifliği öngörmede WBC, ALS, ANS ÜRE, Kreatinin, AST, ALT NA, K, LDH D-Dimer, fibrinojen ve CRP için kesme değeri belirlemek amacıyla roc eğrisi analizi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Tez çalışmamız için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 23 Mart 2021 tarihinde onay alınmıştır (2012- KAEK-15/2268 numaralı sayı-karar).

4. BULGULAR

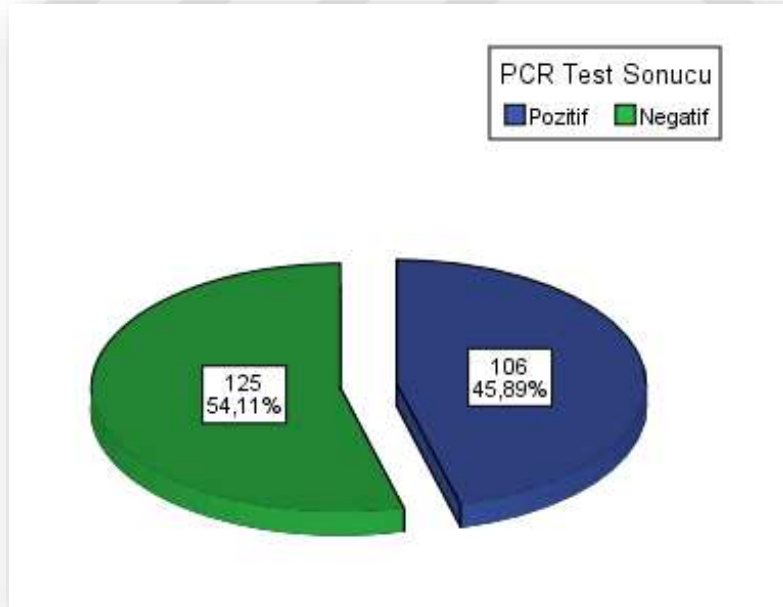
Çalışmamızda COVID-19 şüphesi nedeniyle PCR testi yapılan 231 çocuk hastanın PCR pozitif olanları ile negatif olanlarının klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak incelenmesi, karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 1 ile 17 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalamaları $13,48 \pm 3,89$ yıldır. Hastaların 115 (49,8%)'i erkek, 116 (50,2%)'si kızdır. Olguların demografik verileri Tablo-4.1'de sunulmuştur. Çalışma dahilindeki hastaların 106 (45,9%)'sinin PCR testi pozitif bulunurken 125 (54,1%)'inin negatif bulunmuştur. PCR sonucuna göre hasta dağılımı Şekil 4.1'de sunulmuştur.

PCR testi pozitif olan hastaların yaş ortalaması $13,51 \pm 4,07$ iken PCR testi negatif bulunan hastaların yaş ortalaması $13,45 \pm 3,75$ bulunmuş olup PCR pozitif olan hastaların yaşları ile PCR negatif olan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

PCR testi pozitif olan hastalarda erkek hastaların oranı (%50,9), kız hastaların oranı (%49,1) iken PCR testi negatif bulunan hastalardaki erkek hastaların oranı (%48,8), kız hastaların oranı (%51,2) bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki cinsiyet dağılımı ile PCR negatif hastalardaki cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo-4.1 Tüm Olguların Demografik Verileri İle PCR Test Sonuçları

	Tüm Olgular	PCR(+)	PCR (-)	p
	(n:231)	(n:106)	(n:125)	
Yaş, yıl	13,48 ± 3,89	13,51 ± 4,07	13,45 ± 3,75	0,903 ^β
1-5	15 (6,6%)	10 (9,4%)	5 (4,1%)	0,111*
6-12	49 (21,5%)	18 (17%)	31 (25,4%)	
13-17	164 (71,9%)	78 (73,6%)	86 (70,5%)	
Cinsiyet				
Erkek	115 (49,8%)	54 (50,9%)	61 (48,8%)	0,745*
Kız	116 (50,2%)	52 (49,1%)	64 (51,2%)	
Student t test ^β , Ki kare test veya fisher exact test *				

**Şekil 4.1** Hastaların PCR Test Sonucuna Göre Dağılımı

Tablo-4.2’de COVID-19 şüphesi nedeniyle PCR testi yapıp PCR pozitif olan 106 hasta ile PCR negatif olan 125 hastanın klinik bulguları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalarda ki kare testi veya fisher exact test uygulanmıştır.

PCR testi pozitif olan hastalarda ateş görülme oranı (%38,7), PCR testi negatif bulunan hastalardaki ateş görülme oranına göre (%32) yüksek bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki ateş görülme oranı ile PCR negatif hastalardaki ateş görülme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

PCR testi pozitif olan hastalarda öksürük görülme oranı (%46,2), PCR testi negatif bulunan hastalardaki öksürük görülme oranına göre (%30,4) yüksek bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki öksürük görülme oranı PCR negatif hastalardaki öksürük görülme oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p:0,013$).

PCR testi pozitif olan hastalarda boğaz ağrısı görülme oranı (%25,5), PCR testi negatif bulunan hastalardaki boğaz ağrısı görülme oranına göre (%22,4) yüksek bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki boğaz ağrısı görülme oranı ile PCR negatif hastalardaki boğaz ağrısı görülme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

PCR testi pozitif olan hastalarda baş ağrısı görülme oranı (%17) PCR testi negatif bulunan hastalardaki baş ağrısı görülme oranına göre (%13,6) yüksek bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki baş ağrısı görülme oranı ile PCR negatif hastalardaki baş ağrısı görülme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

PCR testi pozitif olan hastalarda kas/eklem ağrısı görülme oranı (%34,9), PCR testi negatif bulunan hastalardaki kas/eklem ağrısı görülme oranına göre (%32,8) yüksek bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki kas/eklem ağrısı görülme oranı ile PCR negatif hastalardaki kas/eklem ağrısı görülme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

PCR testi pozitif olan hastalarda karın ağrısı görülme oranı (%3,8), PCR testi negatif bulunan hastalardaki karın ağrısı görülme oranına göre (%7,2) düşük bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki karın ağrısı görülme oranı ile PCR

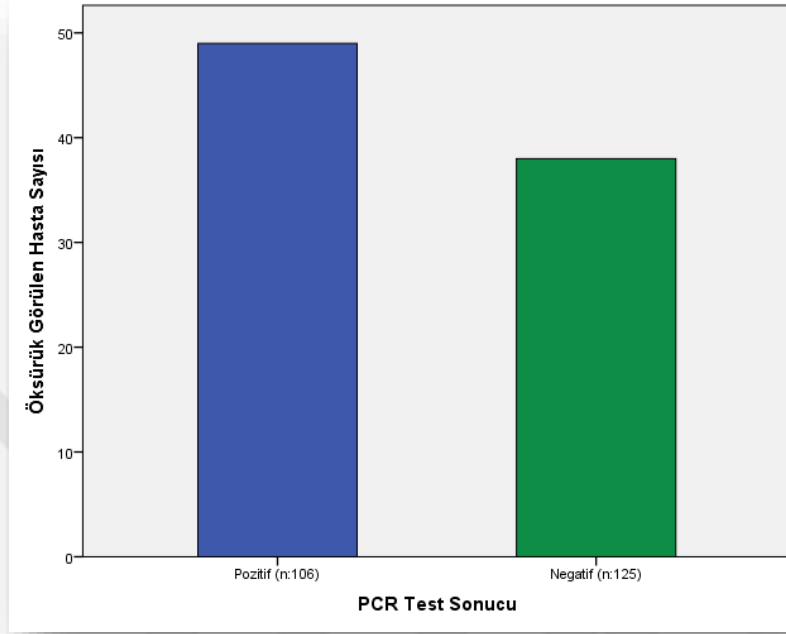
negatif hastalardaki karın ağrısı görülme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

PCR testi pozitif olan hastalarda ishal görülme oranı (%5,7), PCR testi negatif bulunan hastalardaki ishal görülme oranına göre (%11,2) düşük bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki ishal görülme oranı ile PCR negatif hastalardaki ishal görülme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

PCR testi pozitif olan hastalarda koku/tat kaybı görülme oranı (%11,3), PCR testi negatif bulunan hastalardaki koku/tat kaybı görülme oranına göre (%12,8) düşük bulunmuş olup PCR pozitif olan hastalardaki koku/tat kaybı görülme oranı ile PCR negatif hastalardaki koku/tat kaybı görülme oranı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo-4.2 Hastaların PCR Testi Sonuçlarına Göre Klinik Bulgular Değerlendirilmesi

	Tüm Olgular (n:231)	PCR(+) (n:106)	PCR (-) (n:125)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ateş	81 (37,7%)	41 (38,7%)	40 (32%)	0,289
Öksürük	87 (37,7%)	49 (46,2%)	38 (30,4%)	0,013
Boğaz Ağrısı	55 (23,8%)	27 (25,5%)	28 (22,4%)	0,585
Baş Ağrısı	35 (15,2%)	18 (17%)	17 (13,6%)	0,475
Kas/Eklemler Ağrısı	78 (33,8%)	37 (34,9%)	41 (32,8%)	0,736
Karın Ağrısı	13 (5,6%)	4 (3,8%)	9 (7,2%)	0,260
İshal	20 (8,7%)	6 (5,7%)	14 (11,2%)	0,136
Koku/Tat Kaybı	28 (12,1%)	12 (11,3%)	16 (12,8%)	0,731



Şekil 4.2 Hastalarda PCR Test Sonucuna Göre Öksürük Görülme Oranı

Tablo-4.3’de COVID-19 şüphesi nedeniyle PCR testi yapıp PCR pozitif olan 106 hasta ile PCR negatif olan 125 hastanın laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren verilerde student t testi normal dağılım göstermeyen verilerde mann whitney u testi uygulanmıştır. Laboratuvar değerlerinin referans aralıkları ve referans aralıkları dışındaki hasta oranlarını karşılaştırılırken ki kare testi veya fisher exact test uygulanmıştır. Normal dağılan veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılıma uymayan veriler medyan (çeyreklikler arası ayrılışı) ile değerlendirilmiştir. Laboratuvar bulgu sonuçlarına göre,

Lökosit değeri çalışılan 74 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda lökosit (white blood cell, WBC) medyanı (6,9), PCR testi negatif bulunan hastaların WBC medyanına (9,1) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p:0,001$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda lökopeni

oranı (8,1%), PCR testi negatif olan hastalardaki lökopeni oranına (16,2%) göre daha düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Lenfosit değeri çalışılan 74 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda absolut lenfosit sayısı (ALS) medyanı (1,83), PCR testi negatif bulunan hastaların ALS medyanı (2,3) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p:0,017$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda lenfopeni görülme oranı (27%), PCR testi negatif olan hastalardaki lenfopeni görülen hastaların (5,4%) oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p:0,012$).

Nötrofil değeri çalışılan 74 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda absolut nötrofil sayısı (ANS) medyanı (3,82), PCR testi negatif bulunan hastaların ANS medyanı (4,79) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p:0,040$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda nötropeni oranı (5,4%), PCR testi negatif olan hastalardaki nötropeni görülme (18,9%) oranına göre daha düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Üre değeri çalışılan 76 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda üre ortalaması ($22,54 \pm 5,72$), PCR testi negatif bulunan hastaların üre ortalamasına ($24,23 \pm 8,79$) göre düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda üre değeri referans aralığı dışında olan hasta bulunmazken, PCR testi negatif olan hastalardaki üre değeri yüksek olan hastaların oranı (12,8%) olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kreatinin değeri çalışılan 75 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda kreatinin medyanı (0,76), PCR testi negatif bulunan hastaların kreatinin medyanına (0,71) göre yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda kreatinin değeri yüksek bulunan hasta oranı (15,4%) iken, PCR testi negatif olan hastalardaki referans aralığı dışında hasta olmamakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p:0,026$).

Aspartat aminotransferaz (AST) değeri çalışılan 77 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda AST medyanı (22), PCR testi negatif bulunan hastaların AST medyanı (19) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p:0,002$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda AST değerinin yüksek görülme oranı (18,4%), PCR testi negatif olan hastalardaki AST yükseliği görülen hastaların (5,1%) oranına göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Alanin aminotransferaz (ALT) değeri çalışılan 77 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda ALT medyanı (18), PCR testi negatif bulunan hastaların ALT medyanı (13) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p:0,009$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda ALT yükseliği oranı (13,2%), PCR testi negatif olan hastalardaki ALT yüksekliği (2,6%) oranına göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Sodyum değeri çalışılan 74 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda sodyum ortalaması (138,68), PCR testi negatif bulunan hastaların sodyum ortalamasına (139,51) göre düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Potasyum değeri çalışılan 72 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda potasyum ortalaması (4,35), PCR testi negatif bulunan hastaların potasyum ortalamasına (4,28) göre yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

LDH değeri çalışılan 53 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda LDH medyanı (212), PCR testi negatif bulunan hastaların LDH medyanına (202) göre yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda LDH değeri yüksek bulunan hasta oranı (16%), PCR testi negatif olan hastalardaki LDH yüksekliği (17,9%) oranına göre daha düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

D-dimer değeri çalışılan 41 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda d-dimer medyanı (290), PCR testi negatif bulunan hastaların d-dimer medyanına (230) göre yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda d-dimer değeri yüksek olan oranı (21,7%), PCR testi negatif olan hastalardaki d-dimer değeri yüksek olan hastaların (5,6%) oranına göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Fibrinojen değeri çalışılan 22 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda fibrinojen ortalaması (313,55), PCR testi negatif bulunan hastaların fibrinojen ortalamasına (275,45) göre yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda ve negatif olan hastalarda fibrinojen yüksekliği saptanan hasta oranı (18,2%)'dür.

Ferritin değeri çalışılan 35 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda ferritin medyanı (31,4), PCR testi negatif bulunan hastaların ferritin medyanına (35) göre düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda ferritin değeri yüksek olan hasta oranı (17,4%) iken PCR testi negatif olan hastalardaki referans aralığı dışında hasta olmamakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

CRP değeri çalışılan 71 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, PCR testi pozitif olan hastalarda CRP medyanı (1,93), PCR testi negatif bulunan hastaların CRP medyanına (2,19) göre düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ayrıca PCR testi pozitif olan hastalarda CRP yüksekliği görülen hasta oranı (26,5%), PCR testi negatif olan hastalardaki CRP yüksekliği görülen hastaların (43,2%) oranına göre daha düşük olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Troponin değeri çalışılan 120 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, hem PCR testi pozitif olan hastaların hem de PCR testi negatif bulunan hastaların troponin

medyanı (2,5) olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo-4.3 Hastaların PCR Testi Sonuçlarına Göre Laboratuvar Bulguları Değerlendirilmesi

	Tüm Olgular (n)	PCR (+) (n)	PCR (-) (n)	P
WBC, x1000 μL (ortalama)	7,80	6,9	9,1	0,001^Φ
Normal aralıkta	65 (87,8%)	34 (91,9%)	31 (83,8%)	0,479*
Lökopeni	9 (12,2%)	3 (8,1%)	6 (16,2%)	
ALS, x1000 μL (ortalama)	1,90	1,83	2,3	0,017^Φ
Normal aralıkta	62 (83,8%)	27 (73,0%)	35 (94,6%)	0,012*
Lenfopeni	12 (16,2%)	10 (27,0%)	2(5,4%)	
ANS, x1000 μL (ortalama)	4,16	3,82	4,79	0,040^Φ
Normal aralıkta	65 (87,8%)	35 (94,6%)	30 (81,1%)	0,152*
Nötropeni	9 (12,2%)	2 (5,4%)	7(18,9%)	
ÜRE, mg/dL (ortalama)	23,41 $\pm$ 7,46	22,54 $\pm$ 5,72	24,23 $\pm$ 8,79	0,323 ^β
10,8-38,4	71 (93,4%)	37 (100,0%)	34 (87,2%)	0,055*
10,8 altı, 38,4 üstü	5 (6,6%)	-	5 (12,8%)	

Kreatinin, mg/dL (ortalama)	0,75	0,76	0,71	0,498 ^Φ
Normal aralıkta	69 (92,0%)	33 (84,6%)	36 (100,0%)	0,026*
Normal aralık dışı	6 (8,0%)	6 (15,4%)	-	
AST, U/L (ortalama)	20	22	19	0,002 ^Φ
0-35, U/L	68 (88,3%)	31 (81,6%)	37 (94,9%)	0,087*
35 üstü, U/L	9 (11,7%)	7 (18,4%)	2 (5,1%)	
ALT, U/L (ortalama)	16 (10)	18 (11)	13 (9)	0,009 ^Φ
0-35, U/L	71 (92,2%)	33 (86,8%)	38 (97,4%)	0,108*
35 üstü, U/L	6 (7,8%)	5 (13,2%)	1 (2,6%)	
LDH, IU/L (ortalama)	208	212	202	0,262 ^Φ
110-295 arası	44 (83,0%)	21 (84,0%)	23 (82,1%)	0,999*
295 üstü	9 (17,0%)	4 (16,0%)	5 (17,9%)	
D-dimer, ng/mL (ortalama)	260	290	230	0,236 ^Φ
<550	35 (85,4%)	18 (78,3%)	17 (94,4%)	0,205*
>550	6 (14,6%)	5 (21,7%)	1 (5,6%)	
Fibrinojen, mg/dL (ortalama)	294,5 ± 98,4	313,5 ± 114,7	275,4 ± 82,1	0,381 ^β
180-350	18 (81,8%)	9 (81,8%)	9 (81,8%)	0,999*

350 üstü	4 (18,2%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	
Ferritin, ng/mL (ortalama)	31,6	31,4	35	0,999 ^Φ
10-291	31 (88,6%)	19 (82,6%)	12 (100,0%)	0,275*
291 üstü	4 (11,4%)	4 (17,4%)	-	
CRP, mg/L (ortalama)	1,93	1,93	2,19	0,972 ^Φ
<5	46 (64,8%)	25 (73,5%)	21 (56,8%)	0,139*
>5	25 (35,2%)	9 (26,5%)	16 (43,2%)	
Troponin ng/L	2,5 (0)	2,5 (0)	2,5 (0)	0,999
Normal dağılım gösteren veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ile normal dağılım göstermeyen veriler medyan (çeyreklikler arası ayrılış) ile değerlendirilmiştir. Student t test ^β , Mann Whitney u test ^Φ				

Tablo-4.4’de COVID-19 şüphesi nedeniyle PCR testi yapıp PCR pozitif olan ve PAAG çekilen 61 hasta ile PCR negatif olan ve PAAG çekilen 59 hastanın PAAG bulgu sonuçları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada fisher exact test uygulanmıştır. Sonuçlara göre, PCR testi yapıp PCR pozitif olan 61 hastanın postero-anterior akciğer grafisi sonucu bulgu saptanan hasta oranı (3,3%) iken PCR negatif olan 59 hastanında postero-anterior akciğer grafisi sonucu bulgu saptanan hasta oranı (3,4%)’dür ve gruplar arasında PAAG sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo-4.4 Hastaların PCR Testi Sonuçlarına Göre Postero-Anterior Akciğer Grafisi Değerlendirilmesi

Postero-Anterior Akciğer Grafisi	Tüm Olgular	PCR (+)	PCR (-)	P
Bulgu var	4 (3,3%)	2 (3,3%)	2 (3,4%)	0,999
Bulgu yok	116 (96,7%)	59 (96,7%)	57 (96,6)	

Tabloda-4.5’de hastaların ayrı ayrı yaş grupları için PCR testi sonuçlarına göre laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, 6-12 yaş aralığındaki çocuklarda PCR (+) çıkanların WBC değeri PCR (-) çıkanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. 6-12 yaş aralığındaki çocuklarda PCR (+) çıkanların ANS değeri PCR (-) çıkanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. 13-17 yaş aralığındaki çocuklarda PCR (+) çıkanların AST değeri PCR (-) çıkanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. 6-12 yaş aralığındaki çocuklarda PCR (+) çıkanların LDH değeri PCR (-) çıkanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. Diğer yaş grupları ve laboratuvar bulguları açısından PCR Testi Sonuçlarına istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo-4.5 Hastaların Ayrı Ayrı Yaş Grupları İçin PCR Testi Sonuçlarına Göre Laboratuvar Bulguları Değerlendirilmesi

	YAŞ	PCR (+)	PCR (-)	p
WBC, x1000 μL (ortalama)	1-5	7,5	11,3	0,400 ^Φ
	6-12	5,4	9,3	0,019 ^Φ
	13-17	7,3	8,5	0,112 ^Φ
ALS, x1000 μL (ortalama)	1-5	1,13	3,04	0,400 ^Φ
	6-12	1,83	2,18	0,297 ^Φ
	13-17	1,86	2,14	0,171 ^Φ

ANS, x1000 µL (ortalama)	1-5	3,98	4	0,700 ^Φ
	6-12	3,07	5,45	0,014^Φ
	13-17	4,26	4,79	0,282 ^Φ
ÜRE, mg/dL (ortalama)	1-5	27,07±10,81	20,88±5,64	0,364 ^β
	6-12	23,04±12,23	19,22±4,00	0,395 ^β
	13-17	24,11±7,73	24,06±5,85	0,982 ^β
Kreatinin, mg/dL (ortalama)	1-5	0,55	0,45	0,999 ^Φ
	6-12	0,58	0,60	0,605 ^Φ
	13-17	0,86	0,85	0,256 ^Φ
AST, U/L (ortalama)	1-5	38	30	0,629 ^Φ
	6-12	26	20	0,161 ^Φ
	13-17	21	18	0,003^Φ
ALT, U/L (ortalama)	1-5	20,5	12	0,999 ^Φ
	6-12	19	15	0,258 ^Φ
	13-17	17	12	0,057 ^Φ
LDH, IU/L (ortalama)	1-5	289,5	137	0,400 ^Φ
	6-12	206	297	0,022^Φ
	13-17	208	177	0,069 ^Φ
D-dimer, ng/mL (ortalama)	1-5	410	190	0,500 ^Φ
	6-12	190	310	0,262 ^Φ
	13-17	245	195	0,265 ^Φ
Fibrinojen, mg/dL (ortalama)	1-5	560	208	0,999 ^Φ
	6-12	-	270	-
	13-17	263,5	270	0,999 ^Φ
Ferritin, ng/mL (ortalama)	1-5	25	-	-
	6-12	16,8	63,5	0,250 ^Φ
	13-17	55,4	35	0,285 ^Φ
CRP, mg/L (ortalama)	1-5	29,1	1,05	0,114 ^Φ
	6-12	0,67	15,92	0,161 ^Φ
	13-17	1,92	1,13	0,974 ^Φ

Normal dağılım gösteren veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılım göstermeyen veriler medyan (çeyreklikler arası ayrılışı) ile değerlendirilmiştir. Student t test ^β, Mann Whitney u test ^Φ

Tablo-4.6’da hastalarda PCR (+)’liğini öngören etkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri 0,05’in altında olan değişkenlerin PCR (+)’liğini öngördüğü anlaşılmıştır. Ancak çalışmada sağlıklı kontrol grubu bulunmamakta, öngörmenin acile başvuran hastalık belirtisi taşıyan çocuklarda PCR (+)’liği öngörme amacıyla uygulanmıştır. Bu etkenler şu şekildedir:

- Öksürük varlığı,
- WBC düşüşü
- ANS düşüşü,
- AST artışı,
- ALT artışının

acile başvuran hastalık belirtisi taşıyan çocuklarda PCR (+)’liğini öngörmeye etkin olduğu belirlenmiştir.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri <0,05 bulunan değişkenler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizine uygulanarak morbiditeyi en iyi açıklayan modeller kurulmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde enter model kullanılmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre,

- Sadece WBC düşüklüğünün

acile başvuran hastalık belirtisi taşıyan çocuklarda PCR (+)’liğini öngörmeye etkin olduğu belirlenmiştir.

Tablo-4.6 PCR (+)'liği Öngören Etkenleri Belirlemek Amacıyla Uygulanan Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

	Wald	P	OR	95% GA
Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi				
Yaş	0,015	0,902	1,004	(0,939-1,074)
Cinsiyet (Ref: kadın)	0,105	0,745	1,090	(0,649-1,828)
Ateş	1,121	0,290	1,340	(0,779-2,305)
Öksürük	6,051	0,014	1,968	(1,148-3,376)
Boğaz Ağrısı	0,298	0,585	1,184	(0,646-2,171)
Baş Ağrısı	0,508	0,476	1,299	(0,632-2,670)
Kas Eklem Ağrısı	0,114	0,736	1,099	(0,636-1,898)
Karın Ağrısı	1,227	0,268	0,505	(0,151-1,691)
İshal	2,147	0,143	0,476	(0,176-1,285)
Koku Tat Kaybı	0,118	0,732	0,870	(0,392-1,931)
WBC	9,472	0,002	0,727	(0,594-0,891)
ALS	3,385	0,066	0,670	(0,437-1,027)
ANS	4,726	0,030	0,806	(0,663-0,979)
ÜRE	0,969	0,325	0,969	(0,911-1,031)
Kreatinin	0,888	0,346	3,811	(0,236-61,617)
AST	4,026	0,045	1,059	(1,001-1,119)
ALT	5,451	0,020	1,066	(1,010-1,125)
Na	1,704	0,192	0,891	(0,749-1,060)
K	0,559	0,455	1,554	(0,489-4,938)
LDH	0,810	0,368	1,004	(0,995-1,012)
D-dimer	0,842	0,359	1,001	(0,999-1,003)

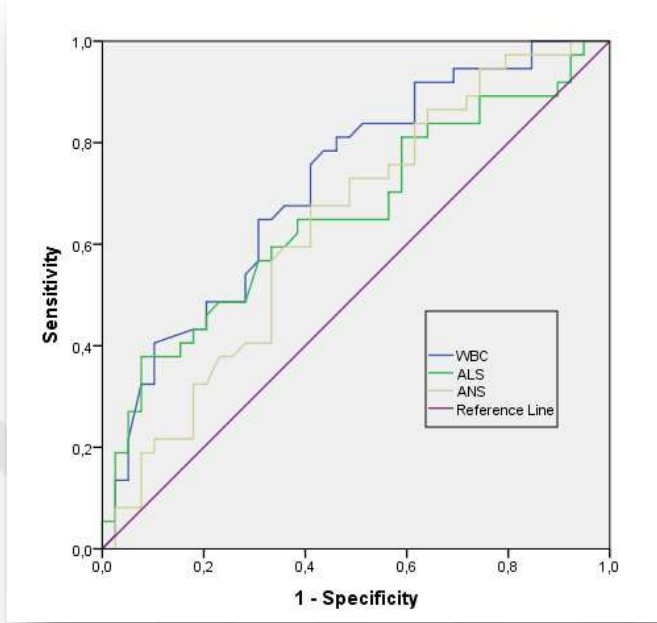
Fibrinojen	0,803	0,370	1,0044	(0,995-1,014)
Ferritin	0,247	0,619	1,003	(0,990-1,017)
CRP	0,082	0,775	0,997	(0,980-1,015)
PAAG	0,001	0,973	0,966	(0,132-7,092)
Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi				
Öksürük	0,942	0,332	1,740	(0,569-5,323)
WBC	6,645	0,010	0,520	(0,316-0,855)
ANS	2,047	0,153	1,000	(1,000-1,001)
AST	1,772	0,183	1,048	(0,978-1,122)
ALT	0,817	0,366	1,031	(0,965-1,102)
Wald: Test istatistiği, OR: Odds Oranı, GA: Güven aralığı, Hosmer Lemeshow Test Sonucu p:0,535				

Lökosit, lenfosit ve nötrofil ölçümlerinin PCR (+) sonucu öngörme gücü için yapılan ROC analizinde, ALS için yapılan analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). ALS için eğri altında kalan alanı 0,659 (%GA 0,535-0,782) olup maksimum sensitivite (%37,8) ve spesifite (92,3%) değerleri için cut off değeri 1,55 olarak hesaplanmıştır. ALS değeri 1,55 altında olan hastalarda PCR (+) bulunma oranı daha yüksektir.

Tablo-4.7 PCR (+) Öngörmede WBC, ALS ve ANS değerleri İçin Roc Eğrisi Sonuçları

	ROCAUC	Std. Hata	P	95% GA	Cut Off	Sens.	Spec.
WBC	0,720	0,058	0,001	(0,606-0,834)	8,75	%81,1	%53,8
ALS	0,659	0,063	0,017	(0,535-0,782)	1,55	%37,8	%92,3
ANS	0,637	0,064	0,040	(0,512-0,762)	4,35	%67,6	%59

AUCROC: Roc eğrisi altında kalan alan, GA:Güven aralığı, Cut Off: Kesme Değer, Sensitivite:Duyarlılık, Spesifite: Özgüllük

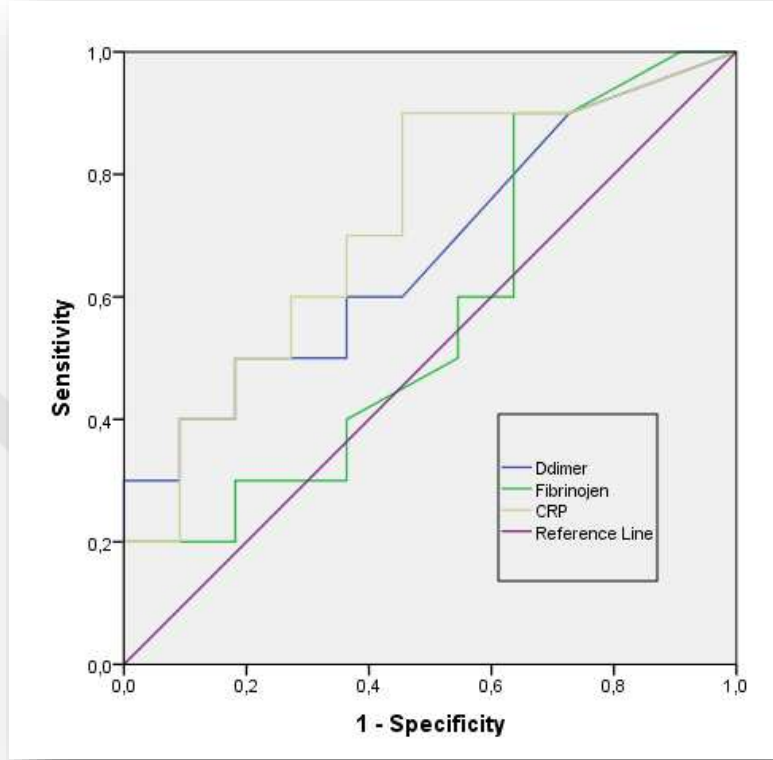


Şekil 4.3 WBC, ALS ve ANS İçin Roc Eğrisi

D-dimer, Fibrinojen ve CRP ölçümlerinin PCR (+) sonucu öngörme gücü için yapılan ROC analizinde, D-dimer, Fibrinojen ve CRP yapılan analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Na, K ve LDH için PCR (+) ve PCR (-) çıkanlar arasında bir ayırım yapılamamaktadır.

Tablo-4.8 PCR (+) Öngörmeye D-dimer, Fibrinojen ve CRP değerleri İçin Roc Eğrisi Sonuçları

	AUCROC	Std. Hata	p	95% GA
D-Dimer	0,673	0,120	0,181	(0,437-0,909)
Fibrinojen	0,573	0,129	0,573	(0,320-0,825)
CRP	0,723	0,114	0,084	(0,500-0,946)
AUCROC: Roc eğrisi altında kalan alan, GA:Güven aralığı				



Şekil 4.4 D-dimer, Fibrinojen ve CRP İçin Roc Eğrisi

5. TARTIŞMA

COVID-19 ile enfekte çocuk hastaların acil servise başvurularında bir çok semptom görülebilir. Bu semptomlar genellikle akut üst solunum yolu enfeksiyonları, daha az sıklıkta olmakla beraber gastroenteritler ile benzerdir. Üst solunum yolu hastalıklarında en sık rastladığımız etkenler adenovirüs, koronavirüs, influenza virüs, respiratuvar sinsityal virüs, vb gibi viral ajanlardır. Bu çocuklarda en sık görülen bulgular ateş, öksürük, nazal konjesyon, baş ağrısıdır. Çocukluk çağı gastroenteritlerinin de en sık nedeni virüs kaynaklıdır ve en sık ateş, ishal ve kusmaya

neden olurlar. COVID-19 enfeksiyonunda görülen semptomlar da bu viral hastalıklar ile oldukça benzerdir (12, 171-176).

Çalışmamıza acil polikliniğine başvuran COVID-19 şüphesi bulunan 231 çocuk hasta dahil edilmiştir. En sık görülen semptomlar ateş (%37,7), öksürük (%37,7) ve kas/eklem ağrısı (%33,8)'dir. COVID-19 şüphesi bulunan tüm hastaların 106'sında (%45,8) PCR testi pozitif olarak tespit edilmiştir.

COVID-19 ile enfekte erişkinlerde en sık görülen semptomlar ateş ve öksürüktür. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunda bu semptomlar her ne kadar daha az oranda görülse de şikayetlerin büyük çoğunluğunu ateş ve öksürük oluşturmaktadır (12, 171-176). Bizim çalışmamızda bu veriler ile uyumlu olarak 106 PCR (+) hastanın 41'inde ateş (%38), 46'sında öksürük (%46) görülmüştür. Çalışmamızda, COVID-19 şüphesi ile yaklaşılan hastalara PCR pozitifliğini öngörmek için yapılan analiz sonucunda öksürük varlığı hastalık belirtisi taşıyan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kas/eklem ağrısı/miyalji şikayeti bulunan hasta sayısı 37 (%34) olarak bulunmuş olup görülme oranının diğer çalışmalara göre yüksek olduğu saptanmıştır (12, 171-174, 177). Bunun sebebi, koronavirüs mutasyonlarından dolayı dönemsel olarak semptomlarının ve şiddetinin değişmesi olabilir.

COVID-19 ile enfekte çocuklar ekstrapulmoner semptomlarla başvurabilir. En yaygın olarak gastrointestinal semptomlar (%10-25), kas/eklem ağrısı (%10-25) ve baş ağrısı (%10-30) bildirilmiştir. Çalışmamızda kas/eklem ağrısı, COVID-19 enfeksiyonunda en sık görülen respiratuvar sistem dışı semptom oldu. İshal (%5,7) ve karın ağrısı (%3,8) gibi gastrointestinal şikayetler diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ekstrapulmoner semptomlardan baş ağrısı şikayeti hastaların %17'sinde saptanmıştır ve literatür ile uyumludur (12, 171-174, 177).

COVID-19 enfeksiyonunda erişkin hastaların potansiyel bir belirtici olabileceği tartışılan koku/tat kaybı hakkında çocuk hastalarda sınırlı veri vardır ve bir çok büyük vaka serilerinde çalışma içinde yer bulamamıştır (12, 171-176). Qui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 yaşından büyük çocukların üçte birinde tat/koku kaybı tespit edilmiştir ve bu çocukların %25'inde ek semptom görülmemiştir. Bizim çalışmamızda tat/koku kaybı yaşayan PCR (+) hastaların oranı %11,3 olarak bulunmuştur ve önceki çalışmalara göre oranı düşüktür (12, 171-176). PCR (-) olarak

görülen hastaların tat/koku kaybı oranı %12,8 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi, benzer semptomları olan bakteriyel ve viral enfeksiyonların çocuklarda daha ciddi seyretmesi ve tat/koku kaybının değerlendirilmesindeki farklılıklar olabilir. Tat/koku kaybı değerlendirme ölçeklerinin hazırlanması sonrası yapılacak çalışmalar bize doğru verileri sunacaktır.

COVID-19 ile enfekte erişkin hastalarda lenfositopeni yaygın olarak görülmektedir (30). Çocuklarda vaka serilerinde lenfositopeni, lökositopeni ve lökositoz bildirilmesine rağmen genellikle hemogram sonuçları normaldir (134, 172, 173, 177). Buna karşın bizim çalışmamızda PCR (+) hastalarda lenfositopeni görülen hastaların oranı görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Lenfositopeni görülen PCR (+) hasta oranı %27 olarak bulunmuştur ve tam kan sayımında en sık görülen bulgudur. PCR (-) olan COVID-19 şüphesi ile test alınan hastalarda lenfositopeni görülme oranı %5,4'tür.

COVID-19 ile enfekte çocuklarda bir akut faz reaktanı olan CRP'nin enfeksiyonun şiddetini belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini belirten bir çok yayın bulunmaktadır. Özellikle erişkin hastalarda hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede kullanımı oldukça yaygındır. Çocuk hastalarda CRP'nin yükselme sıklığı %10-30 olarak bildirilmiştir (12, 172-174, 178). Yaptığımız çalışmada PCR (+) olanların %25'inde CRP yüksek olarak saptandı ve diğer çalışmalar ile benzer olduğu görüldü. PCR (-) hastalarda bu oran %43,2 olarak görüldü. CRP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. CRP'nin, COVID-19 tanı anından ziyade hastalığın takibinde şiddet ve prognoz için değerli bilgiler sunduğu düşünülmektedir.

COVID-19'lu yaklaşık 1000 çocuğun değerlendirildiği bir meta-analizde AST ve ALT'nin yüksek görülme oranı sırasıyla %12,3 ve %6,2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise COVID-19 şüphesi ile test yapılan 77 hastanın, PCR (+) olan 38'inde çalışılan AST ve ALT değeri medyanı PCR (-) olan 39 hastanın medyanına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup referans aralıkları ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Aynı meta-analizde LDH yükseklikliği oranı, çalışmamızla benzerdir ve istatistiksel olarak da anlamsızdır (179).

Koronavirüs enfeksiyonlarında görülen böbrek tutulumunu değerlendirmede kreatinin seviyesi önemli bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Böbrek hasarı daha sıklıkta erişkin bireylerde görülmektedir. Qiu ve ark.'nın yaptığı 36 çocuk hastanın katıldığı çalışmada herhangi bir çocukta yüksek kreatinin değeri görülmemiştir (150). Başka bir pediatrik çalışmada 52 hospitalize çocuk hasta değerlendirilmiş ve bunların 24'ünde (14 hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmekte) kreatinin değerinin referans aralığının üst sınırından yüksek olduğu tespit edilmiştir (180). Bizim çalışmamızda kreatinin değeri görülen 33 koronavirüs hastasının 6'sında kreatinin referans aralığına göre yüksek saptanmıştır. PCR negatif 36 hastanın herhangi birinde referans aralığı dışında kreatinin değeri görülmemiştir. Kreatinin yüksekliğinin PCR pozitif hastalardaki oranı negatif olanlara göre yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çocuklarda COVID-19'un neden olduğu böbrek hasarını değerlendiren çalışmalar genellikle hospitalize hastalar üzerinde yapılmıştır. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların sadece başvuru sırasındaki değerlendirilmesi yapılmış olup hospitalizasyon ve takip gerektiren durumlarda hasta başka bir merkeze sevk edilmiştir. Takip verileri bulunmayan bu hastaların böbrek hasarını değerlendirmede anlık kreatinin değeri güvenilir bulunmamıştır. Ancak COVID-19 ile enfekte çocuklarda böbrek hasarı oluşabileceğini düşündürmüştür. Bu hastaları saptamada kreatinin istemi yararlı olabilir.

Özellikle erişkin hastanın prognostik değerlendirmesinde önemli yer tutan D-dimer yükseliği 508 çocuk hastanın bulunduğu meta-analizde %9,3 olarak görülmüştür (179). Bizim çalışmamızda COVID-19 ile enfekte 23 hastada D-dimer çalışılmıştır. Bu hastalarda D-dimer yükseliği prevalansı %21,7 olup önceki çalışmalardan yüksek bulunmuştur (179). Ancak istatistiksel olarak anlamı bulunmamaktadır. Erişkin COVID-19 enfeksiyonunda hiperkoagülopati sıklıkla görülmektedir. Bizim hasta popülasyonumuzun büyük kısmını 13-17 yaş arasındaki çocuk hastalar oluşturmaktadır. Erişkin bireylere en yakın yaş grubunun yoğun olması sebebiyle diğer çalışmalardan yüksek D-dimer yüksekliği oranı saptanmış olabilir. COVID-19'un yol açtığı koagülopatileri belirlemede D-dimer ile birlikte diğer koagülasyon parametrelerini de değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucu seçilmiş vakalarda erişkinlerde olduğu gibi antikoagülan tedavi

verilmesi gündeme gelebilir. Retrospektif olan çalışmamızda yer alan hastaların diğer koagülasyon parametreleri görülemedi.

Çok merkezli Avrupa’da yapılan bir çalışmada, vakaların yaklaşık üçte birinden akciğer grafisi istenmiş ve bunların yarısında bilateral yamalı, nodüler alanlar, akciğer orta bölgesinde veya periferinde infiltrasyon alanları gibi pnömoni bulguları görülmüştür. Şiddetli vakalarda konsolidasyon alanları izlenebilir (174). Bizim çalışmamızda COVID-19 şüphesi bulunan 231 hastanın 120’sinde (%51) akciğer grafisi istenmiştir. Bu hastaların %50’sinde PCR pozitifliği saptanmıştır. PCR (+) olan hastaların %3,3’ünde infiltrasyon görülmüştür. Bu oran PCR (-) hastalarda %3,4 olup istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılammıştır. Ancak akciğer grafisinin tipik lezyonları saptanmada yetersiz olabileceği bilinmektedir. Çocuk hastalarda genellikle radyasyon maruziyetini minimum seviyede tutmak düşüncesi ile akciğer bilgisayarlı tomografisi kullanılmamış ya da seçilmiş vakalarda kullanılmıştır. Bu yüzden subklinik olgular saptanmamış olabilir (174).

Çalışmamızda COVID-19 pandemisi sırasında acil servise başvuran hastalar değerlendirmiştir. COVID-19 şüphesi bulunan ve en az bir semptomu olan hastalarda en sık görülen şikayetler ateş ve öksürük olsa da öksürük şikayeti bulunan çocuklara koronavirüs açısından daha dikkatli yaklaşılmalıdır. Laboratuvar bulgularında lenfopeni görülmesi COVID-19 benzeri semptom gösteren diğer enfeksiyöz hastalıklara göre daha sıktır. Her ne kadar CRP, D-dimer, fibrinojen, ferritin gibi akut faz reaktanlarında yükseklik saptasak da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. COVID-19 ile enfekte çocukların AST ve ALT değerleri PCR (-) olanlara göre sayısal olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak bu hastaların bir çoğunda sonuçların referans aralıkları içinde olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hasta grubunun ayaktan başvuru ile gelen, görece hafif hastalardan oluşması ve bunların içinde referans aralığının üstünde AST ve ALT değerleri olan hastaların da bulunması sebebiyle rakamsal dahi olsa yüksekliklerin anlamlı olabileceğini düşündük. Hasta grubumuz, hastanede gözlem ve/veya yoğun bakım takibi gereken hastalardan oluşsaydı normal sınırların dışında değerlere sahip daha çok hasta görülebilirdi. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar bize yol gösterici olabilir. COVID-19 ile enfekte çocuklarda kreatinin istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarda böbrek hasarı oluşabileceği

akılda olmalıdır. Erken dönemde görülen kreatinin değerleri hastanın tedavisinde yararlı olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak bu çalışma tek merkezlidir ve 6 aylık bir dönem retrospektif olarak olarak incelenmiştir. Enfeksiyonun hafif seyrettiği hastalara ihtiyaç olmadıkça invaziv işlem ve radyolojik görüntüleme yapılmamıştır. Sadece T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne uygun olan semptomatik hastalardan PCR örneği alınmıştır. Komorbiditesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm bunlar örneklem büyüklüğünü etkileyen faktörlerdendir. Kontrol görülmek istenen ve hastane takibi gereken hastaların hizmetleri hastanemiz dışında başka bir merkezde devam etmiştir. Bu yüzden hastalığın mortalitesi ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunamamıştır. Çalışmamızda dahil olan hastaların hepsinin en az bir şikayeti bulunmaktaydı. Sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmedi. Sağlıklı bireylerin dahil olduğu bir çalışma ile farklı sonuçlar elde edilebilir. Hastalardan istenen tetkikler hastayı değerlendiren hekimin klinik değerlendirmesi ile çalışılmıştır. Bu durum hastaların tetkik istemlerinde farklılıklara yol açmıştır.

6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda, acil servise başvuran COVID-19 şüphesi bulunan 231 hasta tespit edildi. Bunların yaklaşık olarak yarısında COVID-19 tespit edildi.
- 2- COVID-19 ile enfekte olduğu tespit edilen hastaların büyük çoğunluğu (yaklaşık dörtte üçü) 13-17 yaş aralığındaydı.
- 3- Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- 4- En sık görülen şikayetin öksürük (%46) olduğu görüldü. COVID-19 ile enfekte hastalardaki öksürük görülme oranı PCR negatif hastalardaki öksürük görülme oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
- 5- Ateş ve kas/eklem ağrısı öksürükten sonra en sık görülen şikayetlerdi.

- 6- Tat/koku kaybı şikayeti ile gelen 28 hastanın %42'sinde COVID-19 tespit edildi. Çalışmamızda COVID-19 ile tat/koku kaybı arasında ilişki bulunmadı.
- 7- Tam kan sayımı değerlendirilen 74 hasta tespit edildi. Bu hastaların lökosit sayıları referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde PCR pozitif ile negatif olanları arasında anlamlı fark görülmedi.
- 8- 74 hastanın lenfosit sayıları değerlendirildiğinde PCR pozitif olan hastalarda lenfositopeni görülme oranı PCR negatif hastalarda lenfositopeni görülme oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu.
- 9- Kreatinin yüksekliği oranı COVID-19 ile enfekte çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu. COVID-19 enfeksiyonu saptanmayan çocukların hepsinde kreatinin referans aralıklarında idi.
- 10- Üre, ALT, AST, sodyum, potasyum, LDH, troponin gibi böbrek, karaciğer ve kardiyak fonsksiyonları değerlendiren laboratuvar tetkiklerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi.
- 11- Ferritin, CRP, fibrinojen, D-dimer gibi akut faz reaktanlarının değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.
- 12- Toplam 120 hastanın akciğer grafileri değerlendirildi. Hastaların %3,3'ünde infiltrasyon saptanmış olup bu hastaların da %50'sinde COVID-19 tespit edildi. Bu hastaların %96,7'sinde herhangi bir radyolojik bulguya rastlanılmadı.
- 13- Bu çalışmaya göre, komorbiditesi olmayan en az bir semptom ile hastaneye başvuran COVID-19 ile enfekte çocuklarda enfeksiyon klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak hafif seyretmektedir. Vakaların büyük kısmında anormal radyolojik görünümler izlenmedi, akciğer tutulumu çok düşük oranlardaydı.

7. KAYNAKLAR

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 Weekly*. 2020;2(4):61-2.
2. Sharma AK, Som A. Deep phylogenetic analysis of Orthocoronavirinae genomes traces the origin, evolution and transmission route of 2019 novel coronavirus. *bioRxiv*. 2020.
3. World Health O. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.
4. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and experimental pediatrics*. 2020;63(4):119.
5. Lai C-C, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Ko W-C, Hsueh P-R. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(4):105946.
6. Organization WH. Novel coronavirus situation report-2.January 22,2020 2020 [Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>].
7. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic 2021 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>].
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020.
9. 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).
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
11. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1547-51.
12. Covid C, Team R, Covid C, Team R, COVID C, Team R, et al. Coronavirus disease 2019 in children—United States, february 12–april 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(14):422.
13. Bakanlığı TCS. COVID-19 Bilgilendirme Platformu 2021 [updated Temmuz 2021. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>].
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
15. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*. 2020;220:1-13.
16. Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y, Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerging microbes & infections*. 2015;4(1):1-7.

17. Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJ. A review: does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of COVID-19? Pulmonary therapy. 2020;1-8.
18. ALP Ş, ÜNAL S. Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) Kaynaklı Pandemi: Gelişmeler ve Güncel Durum. *Flora Dergisi*. 2020;25.
19. Idilman IS, Dizman GT, Duzgun SA, Irmak I, Karcaaltincaba M, Inkaya AC, et al. Lung and kidney perfusion deficits diagnosed by dual-energy computed tomography in patients with COVID-19-related systemic microangiopathy. *European radiology*. 2021;31(2):1090-9.
20. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*. 2019;11(3):210.
21. De Groot R, Cowley J, Enjuanes L, Faaborg K, Perlman S, Rottier P, et al. Order nidovirales. *Virus taxonomy*. 2011:785-95.
22. Yeşilbağ K, Aytoğu G. Coronavirus host divergence and novel coronavirus (Sars-CoV-2) outbreak. *Clinical and Experimental Ocular Trauma and Infection*. 2020;2(1):6-14.
23. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11(12):836-48.
24. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*. 2015;386(9997):995-1007.
25. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(5):105951.
26. BURUK K, Tefvik O. New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*. 2020;3(1):1-4.
27. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*. 2020;87(4):281-6.
28. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
29. Chen L, Liu H, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2020;43:E005-E.
30. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;10.
31. Modelling WCCfID, Analysis MCfGID, Disease ALJIf, Analytics E, London IC. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. WHO Geneva; 2020.
32. CDC. How to Protect Yourself & Others 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>].
33. World Health O. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public 2021 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>].
34. Finlay BB, See RH, Brunham RC. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(7):602-7.
35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
36. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;183(6):1735.
37. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *bioRxiv*. 2020.

38. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020;176:104742.
39. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005;309(5742):1864-8.
40. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology.* 2020;92(4):418-23.
41. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):894-904 e9.
42. Tanriverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 etkeninin özellikleri. *Mikrobiyoloji ve COVID-19*, 1nd ed (Çiçek C). 2020:7-14.
43. Chang CK, Sue SC, Yu TH, Hsieh CM, Tsai CK, Chiang YC, et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci.* 2006;13(1):59-72.
44. Cui L, Wang H, Ji Y, Yang J, Xu S, Huang X, et al. The Nucleocapsid Protein of Coronaviruses Acts as a Viral Suppressor of RNA Silencing in Mammalian Cells. *J Virol.* 2015;89(17):9029-43.
45. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, et al. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog.* 2010;6(5):e1000896.
46. Smith EC, Blanc H, Surdel MC, Vignuzzi M, Denison MR. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog.* 2013;9(8):e1003565.
47. Huang C, Lokugamage KG, Rozovics JM, Narayanan K, Semler BL, Makino S. SARS coronavirus nsp1 protein induces template-dependent endonucleolytic cleavage of mRNAs: viral mRNAs are resistant to nsp1-induced RNA cleavage. *PLoS Pathog.* 2011;7(12):e1002433.
48. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res.* 2018;149:58-74.
49. Beachboard DC, Anderson-Daniels JM, Denison MR. Mutations across murine hepatitis virus nsp4 alter virus fitness and membrane modifications. *Journal of virology.* 2015;89(4):2080.
50. Zhu X, Wang D, Zhou J, Pan T, Chen J, Yang Y, et al. Porcine deltacoronavirus nsp5 antagonizes type I interferon signaling by cleaving STAT2. *Journal of Virology.* 2017;91(10).
51. Stobart CC, Sexton NR, Munjal H, Lu X, Molland KL, Tomar S, et al. Chimeric exchange of coronavirus nsp5 proteases (3CLpro) identifies common and divergent regulatory determinants of protease activity. *Journal of virology.* 2013;87(23):12611.
52. Ahn D-G, Choi J-K, Taylor DR, Oh J-W. Biochemical characterization of a recombinant SARS coronavirus nsp12 RNA-dependent RNA polymerase capable of copying viral RNA templates. *Archives of virology.* 2012;157(11):2095-104.
53. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(24):2327-36.
54. Hao W, Wojdyla JA, Zhao R, Han R, Das R, Zlatev I, et al. Crystal structure of Middle East respiratory syndrome coronavirus helicase. *PLoS pathogens.* 2017;13(6):e1006474.
55. Bouvet M, Imbert I, Subissi L, Gluais L, Canard B, Decroly E. RNA 3'-end mismatch excision by the severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10/nsp14 exoribonuclease complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012;109(24):9372-7.

56. Zhang L, Li L, Yan L, Ming Z, Jia Z, Lou Z, et al. Structural and biochemical characterization of endoribonuclease Nsp15 encoded by Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Virology*. 2018;92(22).
57. Shi P, Su Y, Li R, Liang Z, Dong S, Huang J. PEDV nsp16 negatively regulates innate immunity to promote viral proliferation. *Virus research*. 2019;265:57-66.
58. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904. e9.
59. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
60. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020;7(6):1012-23.
61. Samavati L, Uhal BD. ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10:317.
62. Bittmann S, Weissenstein A, Villalon G, Moschuring-Alieva E, Luchter E. Simultaneous treatment of COVID-19 with serine protease inhibitor camostat and/or cathepsin L inhibitor? *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(5):320.
63. Barbry P, Muus C, Luecken M, Eraslan G, Waghray A, Heimberg G, et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. 2020.
64. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020;126(10):1456-74.
65. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;110195.
66. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
67. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13.
68. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294.
69. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Scientific reports*. 2014;4(1):1-6.
70. Patel AB, Verma A. Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *JAMA*. 2020;323(23):2386-7.
71. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
72. Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. *Front Pediatr*. 2020;8:206.
73. Durmaz B. COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. *YIU Saglik Bil Derg*. 2020;1:12-7.
74. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
75. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11(2).

76. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):726-34.
77. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization; 2020.
78. Ozma MA, Maroufi P, Khodadadi E, Kose S, Esposito I, Ganbarov K, et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med.* 2020;28(2):153-65.
79. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* 2020;40(5):351-60.
80. Padhi A, Kumar S, Gupta E, Saxena SK. Laboratory diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Springer;* 2020. p. 95-107.
81. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1070-6.
82. Tekol SD. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia.* 2020.
83. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
84. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ.* 2020;369:m1808.
85. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-51.
86. Lu H, Stratton CW, Tang YW. An evolving approach to the laboratory assessment of COVID-19. *Journal of medical virology.* 2020;92(10):1812-7.
87. Winter AK, Hegde ST. The important role of serology for COVID-19 control. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020;20(7):758-9.
88. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases.* 2020;71(16):2027-34.
89. Rashid ZZ, Othman SN, Samat MNA, Ali UK, Wong KK. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *The Malaysian journal of pathology.* 2020;42(1):13-21.
90. Stowell SR, Guarner J. Role of Serology in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020;71(8):1935-6.
91. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. *Diagnostics.* 2020;10(4):202.
92. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in medical virology.* 2020;30(3):e2106.
93. Chen C, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Yu H. Wang, H, Wang, T, Guo, W, Chen, J, Ding, C, Zhang, X, Huanf, J, Han, M, Li, S, Lu, X, Zhao, J & Li, S. 2020.
94. 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 [published online March 17, 2020]. *J Med Virol* doi.10.
95. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. Characteristics of Liver Tests in COVID-19 Patients. *Journal of hepatology.* 2020.

96. Guan G, Gao L, Wang J, Wen X, Mao T, Peng S, et al. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese journal of hepatology*. 2020;28(2):E002-E.
97. 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.
98. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
99. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
100. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-1.
101. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537.
102. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
103. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-8.
104. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-4.
105. 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.
106. Fan BE. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection: a reply. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E215.
107. 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.
108. 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*. 2020;63(3):390-1.
109. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(5):846-8.
110. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
111. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(4):447-51.
112. 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*. 2020;323(13):1239-42.
113. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172-80.

114. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1):e200034.
115. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Mateo Ramos P, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology*. 2020;295(3):E6-E.
116. Hasbal NB, Sevinç M, Ünsal A. Covid-19: Moleküler ve Klinik Yaklaşım.
117. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J*. 2020;12(1):22.
118. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Available at SSRN 3544750. 2020.
119. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care*. 2007;11(1):205.
120. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*. 2020;75(5):323-5.
121. Wen Z, Chi Y, Zhang L, Liu H, Du K, Li Z, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Patients. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200092.
122. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200110.
123. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*. 2020;190:58-9.
124. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-7.
125. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E7.
126. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
127. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):756-61.
128. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2163-4.
129. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(11):1770-4.
130. Association SoPoHM, Association SoPoWM. Hubei Pediatric Medical Quality Control Center. Suggestions on the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei province (trial version 1). *CJCP*. 2020;22(2):96-9.
131. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*. 2020;395(10223):514-23.
132. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).

133. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World journal of pediatrics*. 2020;16(3):223-31.
134. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics*. 2020;16(3):240-6.
135. Wang X, Yuan J, Zheng Y, Chen J, Bao Y, Wang Y, et al. Retracted: Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics*. 2020;58:E008-E.
136. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
137. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-8.
138. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.
139. Bakanlığı TCS. ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ. 20 Mayıs 2021.
140. Mahase E. Covid-19: Cases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert. *BMJ*. 2020;369:m1990.
141. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 121 2020 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332156>].
142. CDC. Reporting Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>].
143. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, Mayell S, Conrad K, Harave S, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e376-e9.
144. Chinese Research Hospital A, Respiratory C. [Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(10):827-33.
145. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan YW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet*. 2003;361(9370):1701-3.
146. Bitnun A, Allen U, Heurter H, King SM, Opavsky MA, Ford-Jones EL, et al. Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. *Pediatrics*. 2003;112(4):e261.
147. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1135-8.
148. Chen F, Liu Z, Zhang F, Xiong R, Chen Y, Cheng XF, et al. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics*. 2020;58(3):179-82.
149. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
150. 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*. 2020;20(6):689-96.
151. Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children? *J Infect*. 2020;80(6):671-93.

152. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect.* 2020;80(5):e7-e13.
153. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020;395(10226):809-15.
154. Baud D, Giannoni E, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, et al. COVID-19 in pregnant women - Authors' reply. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):654.
155. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2020;99(4):439-42.
156. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):652-3.
157. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(3):670-3.
158. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr.* 2020;16(3):e13010.
159. BAKANLIĞI TS. COVID-19 (SARS-CoV2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Erişim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Erişim Tarihi: 1607 2020). 2020.
160. Organization WH. Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020. 2020.
161. Health Q. Guideline supplement: Maternity care for mothers and babies during the COVID-19 pandemic 2021 [Available from: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0031/949540/s-covid.pdf].
162. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-2.
163. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life sciences.* 2020;250:117583.
164. Alschuler L, Weil A, Horwitz R, Stamets P, Chiasson AM, Crocker R, et al. Integrative considerations during the COVID-19 pandemic. *Explore (NY).* 2020;16(6):354-6.
165. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta paediatrica.* 2020;109(6):1088-95.
166. Vaccine Development, Testing, and Regulation 17 January 2018 [Available from: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>].
167. Kılıçaslan UDÖ, İşançlı UDDK, Karbuz A. 17 COVID-19 Aşıları.
168. GÜRBÜZ S, AYDIN S, ÇÖL M. COVID-19 Aşı Çalışmaları ve Uygulamaları. YENİ KORONAVİRÜS PANDEMİSİ SÜRECİNDE TÜRKİYE'DE COVID-19 AŞILAMASI VE BAĞIŞIKLAMA HİZMETLERİNİN DURUMU.45.
169. Food, Administration D. Emergency Use Authorization letter for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. May 10, 2021.
170. Andropoulos DB. Appendix B: pediatric normal laboratory values. *Gregory's pediatric anesthesia.* 2012:1300-14.
171. Parri N, Magistà AM, Marchetti F, Cantoni B, Arrighini A, Romanengo M, et al. Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks. *European journal of pediatrics.* 2020;179(8):1315-23.

172. Mustafa NM, Selim LA. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2020;128:104395.
173. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *European journal of pediatrics*. 2020;179:1029-46.
174. Götzinger F. COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen in Europa. *Pneumologie*. 2021;75:176-8.
175. Salmon D, Bartier S, Hautefort C, Nguyen Y, Nevoux J, Hamel A, et al. APHP COVID-19 research collaboration Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter CORANOSMIA cohort study. *J Infect*. 2020:30463-1.
176. Menni C, Valdes A, Freydin MB, Ganesh S, Moustafa JE-S, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *MedRxiv*. 2020.
177. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100433.
178. Chang T-H, Wu J-L, Chang L-Y. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(5):982-9.
179. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(15).
180. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(8):e28-e9.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Murat Uğur AVCU

Doğum tarihi:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce, İsveççe

Görev yeri: S.B.Ü Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

E-posta adresi:

Telefon:

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Pamukkale Üniversitesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz:2015

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

1-Rize Devlet Hastanesi

2-Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Araştırmacı Olarak Katılınan Klinik Araştırmalar: Yok

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİ

Adı soyadı: Murat Uğur AVCU

Tarih (gün/ay/yıl olarak): 02/09/2021