

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KTÜ FARABİ HASTANESİNE BAŞVURAN ÇOCUK
HASTALARDA COVID-19 SEROPREVALANSININ
BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydın BOZKIR

TRABZON-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KTÜ FARABİ HASTANESİNE BAŞVURAN ÇOCUK
HASTALARDA COVID-19 SEROPREVALANSININ
BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydın BOZKIR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN

TRABZON-2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tezimizin planlanmasından sonuç raporu yazımına kadar ilgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, asistanı ve tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum, hekimliğini örnek aldığım sayın Doç. Dr. Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN'a

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren bilgi ve birikimlerini içtenlikle paylaşan, başta bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ali CANSU olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca güzel vakit geçirdiğim, manevi desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma,

Araştırma ekibinde yer alan, katkı ve yardımlarıyla destek olan sayın Doc. Dr. Esra ÖZKAYA, Prof. Dr. Murat TOPBAŞ, Doc. Dr. Ahmet Kağan ÖZKAYA, Dr. Öğretim üyesi Fevziye BAŞKAN ve Öğretim Görevlisi Dr. Gülay KAYA hocalarıma teşekkür ediyorum.

Tezimin projesiyle ilgili işlemleri yürütürken yardımlarını eksik etmeyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi çalışanlarına,

Tıp Fakültesine adım attığım günden bugüne, yaşadığım bütün güzelliklerde ve zorluklarda yanımda olan eşim Sümeyye BOZKIR'a,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme, Sonsuz Teşekkür ve Saygılarımla...

Dr. Aydın BOZKIR

ÖZET

KTÜ Farabi Hastanesine Başvuran Çocuk Hastalarda COVID-19 Seroprevalansının Belirlenmesi

Amaç: COVID-19 hastalığı son yıllarda tüm Dünya’da önemli bir morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Toplumlar üzerindeki etkisi hükümet programlarını etkileyecek kadar önemli bir yere sahiptir. COVID-19 hastalığı bu denli öneme sahip olması nedeniyle toplumun ne kadarının bu hastalıktan etkilendiğinin bilinmesi hükümetler ve halk sağlığı ile ilgilenen kişi ya da kurumlar için çok önemlidir. Özellikle toplumda COVID-19 hastalığını asemptomatik geçiren çocuk birey sayısı fazla olması nedeniyle toplumda ne kadar çocuğun bu hastalığa yakalandığı bilinmemektedir. Bu çalışma ile KTÜ Farabi Hastane’ sine başvuran çocuklarda COVID-19 seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece halk sağlığı önlemlerinin planlanmasına ve toplumsal bağışıklığının değerlendirilmesine katkı sağlanması planlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız COVID-19 pandemisinin üçüncü dalga sonrasında yapılan tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Mart 2022 – Haziran 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 1 ay – 18 yaş arası kronik hastalığı olmayan, son 1 haftada hastaneye yatış öyküsü olmayan, malignite tanısı olmayan, immünsüpresif tedavi almayan, antibiyotik tedavisi almamış ve COVID-19 aşısı olmamış hastalar çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara hasta izlem formu dolduruldu. Toplam 485 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan serum örnekleri alındı. KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Quantative (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Switzerland) kiti ile spike proteine karşı gelişen total antikorlar düzeyi çalışıldı. Anti-SARS-CoV-2 spike antikor düzeyi <0.80 U/ml olanlar non-reaktif, ≥ 0.80 U/ml olanlar ise reaktif olarak kabul edildi. Demografik veriler ile antikor düzeylerinden elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Science) 24.0 ile analiz edildi. $P<0,05$ ’in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda COVID-19 seroprevalansı %95,3 olarak tespit edildi. Antikor pozitifliği olan kişilerin %68,8'i asemptomatik olarak belirlendi. Antikor pozitifliği açısından her iki cinsiyete bakıldığında kızların %93,9'u erkeklerin %96,5'i seropozitif olarak belirlendi. Her iki cinsiyet açısından seropozitiflik açısından anlamlı bir fark yoktu (p: 0,18). COVID-19 temas öyküsü olan kişilerin %96,4'ünde antikor pozitifliği belirlendi. COVID-19 antikor pozitifliği ile COVID-19 temas öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,12). COVID-19 temas öyküsü olan kişilerin %81,4'ünde aile içi temas öyküsü belirlendi. Aile içi temas öyküsü olanlarda seropozitiflik %95,1 olarak belirlendi. Yaş gruplarına göre antikor pozitifliğine bakıldığında 0-5 yaş aralığında antikor pozitifliği %89,8 (149 kişi), 6-13 yaş aralığında antikor pozitifliği %97,4 (226 kişi), 14-18 yaş aralığında antikor pozitifliği %100 (87 kişi) olarak tespit edildi. 14-18 yaş aralığındaki antikor negatif hasta yok idi.

Sonuç: Sonuç olarak COVID-19 seroprevalansı pandeminin ilk döneminde uygulanan sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri nedeniyle hem çocuklarda hem de erişkinlerde düşük seyretmiştir. SARS-CoV-2 virüsünün zamanla mutasyona uğraması ile ağır hastalık riskinin azalması ve aşının toplumda yaygınlaşması ile enfeksiyon kontrol önlemleri kademeli olarak kaldırılmıştır. Bu dönemde Omicron gibi daha bulaşıcı varyantların ortaya çıkması ile toplumda COVID-19 hastalığının hızla yayıldığını gözlemledik. Vakaların hızla yayıldığı bu dönemde çocukların çoğunluğunun COVID-19 hastalığını asemptomatik geçirdiğini ve hastanemize başvuran sağlıklı çocukların neredeyse tamamının COVID-19 hastalığını geçirdiğini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, çocuk, seroprevalans

ABSTRACT

Determination of COVID-19 Seroprevalence in Pediatric Patients Admitted to KTÜ Farabi Hospital

Objective: COVID-19 disease has been among the major causes of morbidity and mortality all over the world in recent years. Its impact on societies is so important that it affects government programs. Because COVID-19 disease is of such importance, knowing how much of the society is affected by this disease is very important for governments and people or institutions interested in public health. It is not known how many children in the society have contracted this disease, especially due to the high number of children who have COVID-19 disease asymptomatic. This study aimed to determine the seroprevalence of COVID-19 in children admitted to KTÜ Farabi Hospital. Thus, it is planned to contribute to the planning of public health measures and the assessment of social immunity.

Material and Method: Our study is a single-center prospective study conducted after the 3rd wave of the COVID-19 pandemic. Between March 2022 and June 2022, who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Child Health and Diseases outpatient clinics, aged between 1 month and 18 years, without a chronic disease, without a history of hospitalization in the last week, without a diagnosis of malignancy, not receiving immunosuppressive treatment, Patients who had not received antibiotic treatment and had not received the COVID-19 vaccine were included in the study. A patient follow-up form was filled out for patients who met the inclusion criteria. A total of 485 patients were included in our study. Serum samples were taken from the patients included in the study. The level of total antibodies against the spike protein was studied with the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Quantative (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Switzerland) kit in the Medical Microbiology laboratory of KTU Faculty of Medicine. Those with anti-SARS-CoV-2 spike antibody levels <0.80 U/ml were considered non-reactive, and those with ≥ 0.80 U/ml were considered reactive. Data obtained from demographic data and antibody levels were

analyzed with SPSS (Statistical Package for the Social Science) 24.0. Values below $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Result: In our study, COVID-19 seroprevalence was found to be 95.3%. 68.8% of people with antibody positivity were determined to be asymptomatic. When looking at both genders in terms of antibody positivity, 93.9% of girls and 96.5% of boys were determined to be seropositive. There was no significant difference in seropositivity for both genders ($p: 0.18$). Antibody positivity was determined in 96.4% of people with a history of COVID-19 contact. No significant difference was detected in terms of COVID-19 antibody positivity and COVID-19 contact history ($p: 0.12$). A family contact history was detected in 81.4% of people with a COVID-19 contact history. Seropositivity was determined as 95.1% in those with a history of family contact. When looking at antibody positivity by age groups, antibody positivity is 89.8% (149 people) in the 0-5 age range, 97.4% (226 people) in the 6-13 age range, 100% (87 people) antibody positivity in the 14-18 age range.) was detected as . There were no antibody negative patients between the ages of 14-18.

Conclusion: As a result, the seroprevalence of COVID-19 remained low in both children and adults due to the strict infection control measures implemented in the first period of the pandemic. As the SARS-CoV-2 virus mutated over time, the risk of severe disease decreased and the vaccine became widespread in society, infection control measures were gradually removed. During this period, we observed that COVID-19 disease was rapidly spreading in society with the emergence of more contagious variants such as Omicron. During this period when cases were spreading rapidly, we found that the majority of children had COVID-19 disease asymptomatic and almost all of the healthy children who applied to our hospital had COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, children, seroprevalence

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.1.1. Genel Yapı ve Moleküler Biyolojik Özellikleri	4
2.1.2. Sınıflandırma	5
2.2. Mevsimsel Koronavirüsler	7
2.3. SARS CoV-1 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 1)	8
2.3.1. Tanım.....	8
2.3.2. Epidemiyoloji	9
2.3.3. Patogenez.....	10
2.3.4. Klinik Bulgular	11
2.3.5. Laboratuvar Bulguları.....	11
2.3.6. Görüntüleme Bulguları	12
2.3.7. Tanı.....	12
2.3.8. Tedavi	12
2.3.9. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri	12
2.4. Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV).....	13
2.4.1. Tanım.....	13
2.4.1. Vaka Tanımları	13
2.4.2. Viroloji.....	14
2.4.3. Epidemiyoloji	14
2.4.4. Patogenez.....	16

2.4.5. Klinik Bulgular	17
2.4.6. Laboratuvar Bulguları.....	18
2.4.7. Görüntüleme Bulguları	18
2.4.8. Tanı.....	20
2.4.9. Tedavi	21
2.4.10. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri	21
2.5. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)	22
2.5.1. Tanım.....	22
2.5.2. Genetik Yapısı	24
2.5.3. Viroloji.....	26
2.5.4. Epidemiyoloji	29
2.5.5. Klinik Bulgular	42
2.5.6. Laboratuvar Bulguları.....	45
2.5.7. Görüntüleme Bulguları	46
2.5.8. Tanı.....	51
2.5.9. Tedavi	59
2.5.10. Komplikasyonlar	60
2.5.11. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri	62
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	66
3.1. Laboratuvar Yöntemleri	66
3.1.1. SARS-CoV-2 Antikor Testi.....	66
3.2. Araştırmanın Örneklemi.....	67
3.3. İstatistiksel Analiz	67
3.4. Etik Kurul Onayı ve İzinler	67
3.5. Araştırmanın Maliyeti	67
4. BULGULAR.....	69
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ.....	82
7. KAYNAKLAR.....	85

8. EKLER.....	102
Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	102
Ek 2: Hasta İzlem Formu.....	105



KISALTMALAR DİZİNİ

CoV:	Koronavirüs
SARS-CoV-2:	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2
ARDS:	Akut respiratuar distres sendromu
COVID-19:	Koronavirüs 2019
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
MİS-C:	Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom
ABH:	Akut böbrek hasarı
LDH:	Laktat dehidrogenaz yüksekliği
BT:	Bilgisayarlı tomografi
PZR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
ECMO:	Ekstrakorporeal membran oksijenasyon
DİC:	Dissemine intravasküler koagülasyon
BUN:	Kan üre azotu
PA AC:	Ön arka akciğer grafisi
ACE2:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
CDC:	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CRP:	C-reaktif protein
RNA:	Ribonükleik asid

Simgeler

Santigrat derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Koronavirüsün Elektron Mikroskopik Görüntüsü.....	4
Şekil 2:	Koronavirüslerin Şematik Yapısı	5
Şekil 3:	Koronavirüsün Genomik Yapısı.....	5
Şekil 4:	Koronavirüslerin Filogenetik Sınıflandırması.....	6
Şekil 5:	İnsan Enfeksiyon Etkeni Koronavirüslerin Köken Aldıkları Hayvanlar	7
Şekil 6:	Koronavirüs HKU1 Tanılı Üç Aylık Erkek Hasta	8
Şekil 7:	Taphozous perforatus Yararası.....	16
Şekil 8:	MERS-CoV Tanısı Olan Bazı Hastaların PA AC Grafisi ve BT Görüntüleri	19
Şekil 9:	13 Yaş Kız Hasta Sağda Plevral Efüzyon ile Bilateral Orta ve Alt Zonlarda Konsolidasyon Alanları.....	20
Şekil 10:	SARS-CoV-2 ve SARS-CoV Spike Proteini, Virüs Aktivasyonu İçin Hücresel Bağlanma Faktörü ACE2 ve Hücresel Proteaz TMPRSS2'yi Kullanır (37).	25
Şekil 11:	ACE2-B0 AT1 Kompleksinin Atomik Modeli. Glikozilasyon Bölgeleri Çubuklar Şeklinde Gösterilmiştir	26
Şekil 12:	COVID-19 Tanılı Hastanın PA AC Grafi Bulguları	47
Şekil 13:	COVID-19 Tanılı Hastanın Toraks BT Bulguları	49
Şekil 14:	COVID-19 Tanılı Hastanın Toraks BT Bulguları	50
Şekil 15:	SARS-CoV-2 PZR Pozitif Hastada Tanısal Testlerin Seyri.....	52
Şekil 16:	SARS-CoV-2 Antijen Testi Algoritması.....	53
Şekil 17:	SARS-CoV-2 Semptomlarının Başlangıcı ile Antijen Testleri Arasındaki İlişkisi.....	54
Şekil 18:	COVID-19 Hastalığında Antikor Testlerinin Haftalara Göre Seyri...	55
Şekil 19:	Yaş Gruplarına Anti-SARS-CoV-2 S Pozitiflik Oranları	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Koronavirüs Alt Tipleri	5
Tablo 2:	İnsanda Enfeksiyon Etkeni Olan Koronavirüsler	7
Tablo 3:	SARS-CoV-1 Semptomlar ve Görölme Sıklıkları	11
Tablo 4:	Demografik veriler	69
Tablo 5:	Cinsiyete Göre Antikor Pozitifliği.....	70
Tablo 6:	COVID-19 PZR Pozitif, COVID-19 temas öyküsü, COVID-19 Aile temas öyküsü ve COVID-19 Semptomu olanlarda Anti-SARS-CoV-2 S Antikor Pozitifliği Oranları	71
Tablo 7:	İkamet Adresine Göre Antikor Pozitifliği	73

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koronavirüsler (CoV) insanda enfeksiyon etkeni olarak ilk 1965 yılında tespit edilmiştir (1). Bugün insanda enfeksiyon etkeni olduğu bilinen yedi koronavirüs türü bulunmaktadır. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) bu virüslerden en son tespit edilenidir. SARS-CoV-2 ilk olarak Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde görülmeye başlanmıştır. SARS-CoV-2 insanlarda ateş, öksürük, ishal gibi hafif semptomlara sebep olabileceği gibi akut respiratuar distres sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği gibi hayatı tehdit edebilecek klinik tablolara sebep olabilmektedir. SARS-CoV-2'nin sebep olduğu bu hastalık 2019 yılında tespit edilmesi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından Koronavirüs 2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir. COVID-19 hastalığı kısa sürede bütün Dünya'da görülmeye başlamıştır. Bu nedenle Mart 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. COVID-19 hastalığı ülkemizde de ilk olarak 11 Mart 2020 tarihinden itibaren görülmeye başlandı. COVID-19 çocuklarda genellikle asemptomatik ya da hafif semptomlu seyretmektedir. Asemptomatik seyreden çocuk hastalara test yapılmadığı için bu hastalar tanı alamamakta ve bulaştırmacılığa sebep olmaktadır. COVID-19 hastalığı bulaşıcılığı yüksek olan bir hastalıktır.

Bugüne kadar SARS-CoV-2'nin birçok alt tipi tespit edilmiştir. Ancak bunların birçoğunun klinik önemi yoktur. Klinik önemi olan ve en çok bilinenleri Omicron (B.1.1.529), Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) ve Delta (B.1.617.2) varyantlarıdır. Ciddi hastalık riski Delta varyantında daha çok görülür iken bulaşıcılık Omicron varyantında daha fazla görülmektedir (2,3).

COVID-19 görülmeye başladıktan sonra Nisan 2020 yılında ilk olarak Birleşik Krallık ve İtalya'dan Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özellik gösteren bir hastalık görülmeye başlandı. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan genellikle 2-6 hafta sonra başlayan bu hastalık DSÖ tarafından Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom (MİS-C) olarak isimlendirildi.

MİS-C'de en sık görülen semptom ateş ve döküntüdür. Bunun yanı sıra konjonktival kızarıklık, bulantı ve kusma gibi semptomlar görülebileceği gibi şok, akut böbrek hasarı (ABH), miyokard disfonksiyonu ve ensefalopati gibi ciddi klinik tablolara da sebep olabilmektedir.

COVID-19 hastalığında serolojik testler, asemptomatik vakalar da dahil olmak üzere enfekte olanların toplam sayısının değerlendirilmesinde, salgının seyrinin izlenmesinde ve halk sağlığı önlemlerinin planlanmasında faydalıdır. Belirli bir bölgede ve belirli bir zaman diliminde SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin sayısını tespit etmeye yönelik yapılan seroprevalans çalışmaları için SARS-CoV-2 seroloji testleri kullanılmaktadır. Pozitif seroloji testi geçmişte veya yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu göstermektedir. SARS-CoV-2'de antikorlar genellikle 1-3 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Seroprevalans çalışmaları aşılama stratejilerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Çünkü seroprevalans çalışmaları nüfusun ne kadarının virüse maruz kaldığını, toplumsal bağışıklığa ulaşma ve daha büyük risk altında olabilecek popülasyonları belirlemeye yardımcı olmaktadır. Seroprevalans çalışmaları, COVID-19 hastalığı insandan insana bulaşabilen hastalık olması ve bulaşıcılığı yüksek bir virüs olması nedeniyle özellikle toplu yaşanan yerlerdeki (okul, restoran, kafe, konser, cami vb.) enfeksiyon kontrol önlemlerinin belirlenmesinde, ulusal SARS-CoV-2 aşı programlarının düzenlenmesinde, nüfus dinamiklerinin SARS-CoV-2 salgının üzerindeki etkilerini gözlemleme ve gelecekte olabilecek yeni salgınların yönetilmesi açısından yol göstericidir.

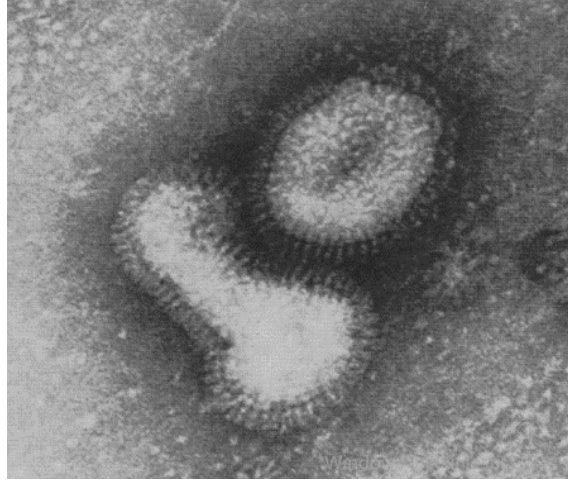
Çalışmamızın amacı bu bilgiler doğrultusunda KTÜ Farabi Hastanesi'ne Mart 2022 – Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran çocuk hastalarda COVID-19 seroprevalansının belirlenmesidir. Böylece halk sağlığı önlemlerinin planlanmasına ve toplumsal bağışıklığının değerlendirilmesine katkı sağlaması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli, zoonotik RNA virüslerden oluşan geniş bir ailedir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Zarf yüzeylerinde glikoproteinden oluşan çubuksu uzantıları vardır. Bu yüzey çıkıntılarının taç benzeri görünümünden dolayı Latince' deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere *Coronavirus* (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Zarf glikoprotein uzantılarının konakçı hücrelere tutunma ve ana antijenik epitoplara taşıma gibi görevleri vardır (4).

İnsan koronavirüslerinin tarihçesi ilk olarak 1960 yıllarının başlarında Tyrell ve Boyne tarafından üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen ve B184 olarak adlandırılan virüs ile başlamıştır. Aynı dönemlerde Hamre ve Procknow soğuk algınlığı olan Tıp Fakültesi öğrencilerinin örneklerinden izole ettikleri yeni bir virüsü hem aglütinasyon testi ile tanımlamışlardır. Hamre'nin tanımladığı virüs ve B184 virüsü 229E olarak adlandırılmıştır. Tyrell'in öncülük ettiği virologların devam eden çalışmaları ile 1960 yıllarının sonlarına doğru bu yeni virüs grubunun bilinen myxo/paramyxoviruslar ile ilişkili olmadığı ve elektron mikroskopik (EM) görüntülerinin tavuklarda bronşiolit yapan virüsler ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Koronavirüslerin elektron mikroskopik görüntüsü Şekil 1'de gösterilmiştir (5).



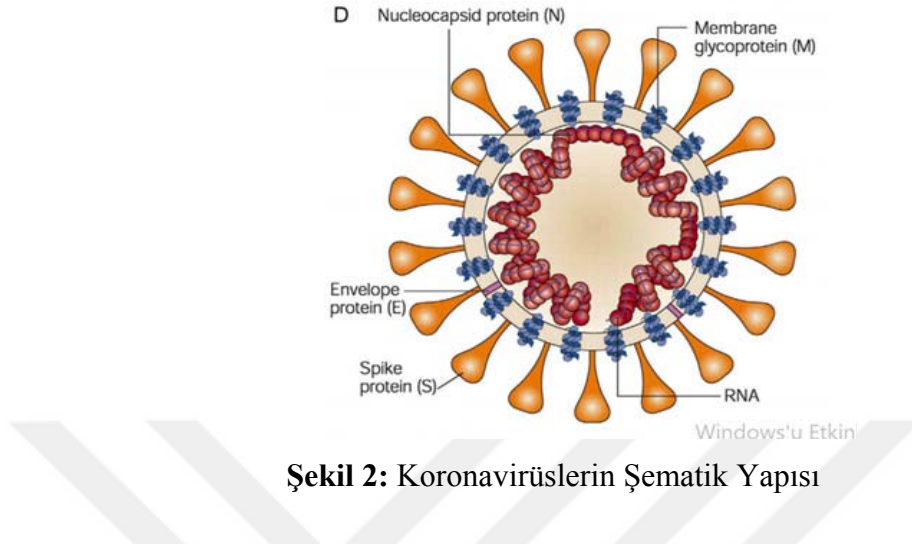
Şekil 1: Koronavirüsün Elektron Mikroskopik Görüntüsü

Koronavirüsler çeşitli hayvan türlerinde (sıçanlarda, farelerde, tavuklarda, hindilerde, diğer çeşitli kuş türlerinde, sığırlarda, birkaç yabani geviş getiren hayvanda, beyaz balinalarda, köpeklerde, kedilerde, tavşanlarda ve domuzlarda) ciddi solunum yolu hastalıklarına, gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklara neden olabilirler. İnsanlarda ise solunum yolu hastalıklarına ve gastrointestinal yakınmalara neden olabilirler. Basit soğuk algınlığından bronşit, pnömoni, ağır akut solunum sendromu, koagülopati, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gibi ciddi tablolara neden olabilirler (4).

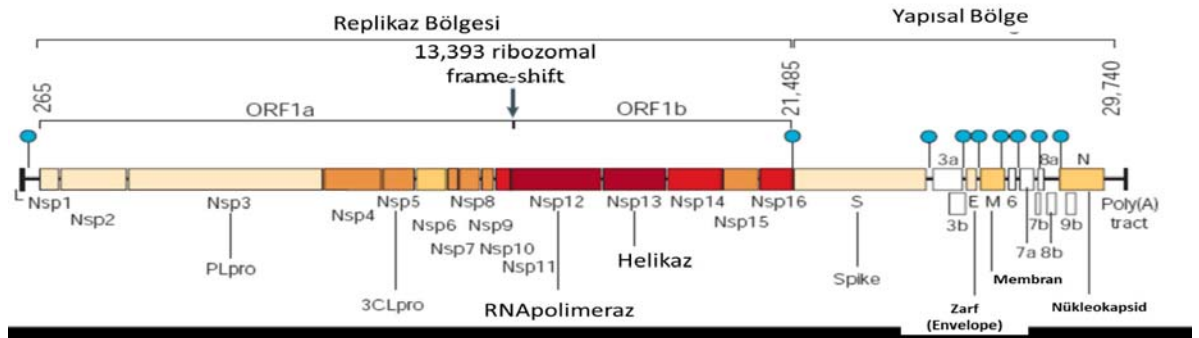
2.1.1. Genel Yapı ve Moleküler Biyolojik Özellikleri

Pleomorfik veya küresel morfolojik özellik gösteren koronavirüslerin büyüklüğü 80-220 nm arasında değişmektedir. Üzerinde peplomer çıkıntıları olan lipid yapıda geniş bir zarfa sahiptir. Koronavirüslerin şematik yapısı Şekil 2’de gösterilmiştir. Yaklaşık 27-32 kb uzunluğunda olan genomu helikal simetrikli tübüler bir nükleokapsid çevrelemektedir. Tek sarmal pozitif anlamlı RNA genomunun 5’ ucu başlıklı (cap) ve 3’ ucu poliadeniledir. Genomun 5’ucu translasyona uğramamış bölge (UTR) içerir ve yaklaşık 20 kb’lık ORF1a ve 1b bölgesi replikaz ve yapısal olmayan proteinleri (Nsp) kodlar. Yapısal ve yardımcı proteinleri ise 3’ ucuna yakın 10 kb’lık genom bölgesi ile kodlanır. CoV genomunun organizasyonu, içine serpiştirilmiş aksesuar genleri olan 5'-UTR-Replikaz-S (Spike) -E (Zarf) -M (Membran) -N (Nükleokapsid) -3' UTR-poli (A) kuyruğu genomun 3' ucundaki yapısal genlerden oluşur. Aksesuar proteinler replikasyon için tamamen gerekli

değildir; ancak bazılarının viral patogeneizde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Koronavirüslerin genomik yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir (5).



Şekil 2: Koronavirüslerin Şematik Yapısı



Şekil 3: Koronavirüsün Genomik Yapısı

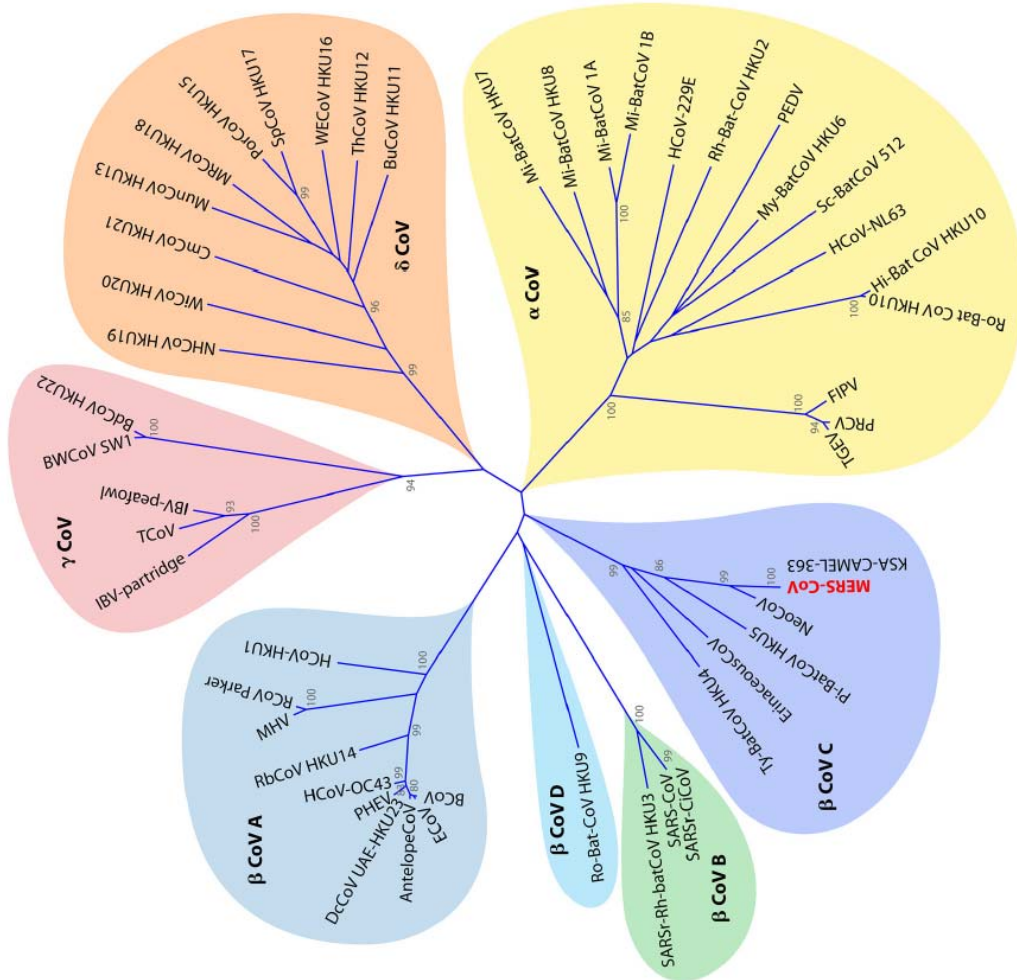
2.1.2. Sınıflandırma

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesinde yer alırlar. Coronaviridae ailesi genotipik ve serolojik olarak Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus ve Gammacoronavirus olmak üzere dört cinse ayrılır. Koronavirüs alt tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1: Koronavirüs Alt Tipleri

Deltacoronavirus	Kanatlılar ve memelileri enfekte eder
Gammacoronavirus	
Alphacoronavirus	Sadece memelileri enfekte eder
Betacoronavirus	

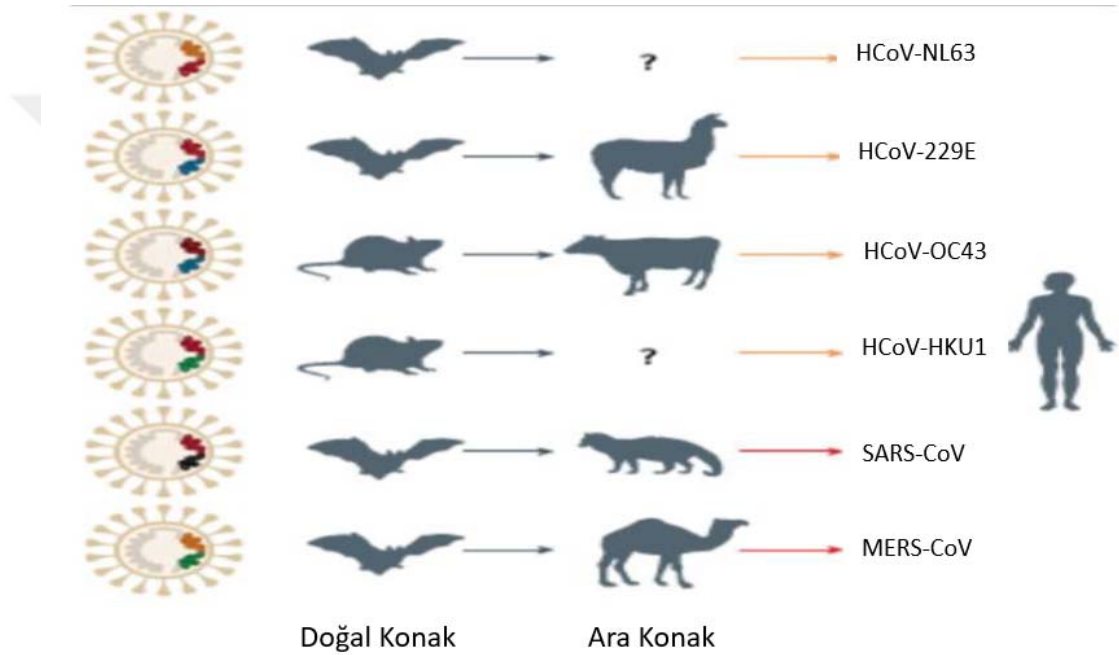
İnsanda enfeksiyon yapan koronavirüsler, Alphacoronavirus cinsinde yer alan HCoV-229E, HCoV-NL63 ile Betacoronavirus cinsinin A soyunda bulunan HCoV-OC43, HCoV-HKU1'dir. HCoV-229E, HCoVNL63 ve HCoV-OC43 hafif solunum yolu enfeksiyonuna, HCoV-HKU1 pnömoni tablosuna yol açar. Ciddi akut solunum sendromuna yol açan yarasa kaynaklı SARS-CoV ve deve kaynaklı MERS-CoV, Betacoronavirus cinsinin B ve C soylarında yer almaktadır. Yapılan filogenetik çalışmalarda SARS-CoV-2 genomunun Betacoronavirus cinsindeki virüsler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Koronavirüslerin filogenetik sınıflandırması Şekil 4'te, insanda enfeksiyon etkeni koronavirüsler Tablo 2'de ve insan da enfeksiyon etkeni koronavirüslerin köken aldıkları hayvanlar Şekil 5'de gösterilmiştir (5).



Şekil 4: Koronavirüslerin Filogenetik Sınıflandırması

Tablo 2: İnsanda Enfeksiyon Etkeni Olan Koronavirüsler

Human Coronavirus 229E (HCoV-229E)	Alphacoronavirus
Human Coronavirus OC43 (HCoV-OC43)	Betacoronavirus
SARS-CoV	Betacoronavirus
Human Coronavirus NL63 (HCoV-NL63)	Alphacoronavirus
Human Coronavirus HKU1	Betacoronavirus
MERS-CoV	Betacoronavirus
SARS-CoV-2	Betacoronavirus



Şekil 5: İnsan Enfeksiyon Etkeni Koronavirüslerin Köken Aldıkları Hayvanlar

2.2. Mevsimsel Koronavirüsler

HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 koronavirüsleri kış aylarında dolaşıma girerek yetişkinlerde ve çocuklarda hafif-orta derecede solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. HCoV-229E ve HCoV-OC43 1967'de tanımlandı ve temel olarak hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkilendirildi. HCoV-NL63, 2004 yılında bronşiolit ve konjonktivit hastası 7 aylık bir çocukta tanımlanmış ve HCoV-HKU1 ise 2005 yılında Hong Kong'da keşfedilmiş ve pnömonili hastalardan izole edilmiştir. Genel olarak, dolaşımdaki dört yaygın HCoV çoğunlukla insanları kış mevsiminde (Aralık-Nisan) enfekte ederken, HCoV-

HKU1'in dolaşımı ise ilkbahar-yaz döneminde gözlemlenmiştir. Şekil 6'da HCoV-HKU1 tanılı bir hastanın PA AC grafisi gösterilmiştir (6).



Şekil 6: Koronavirüs HKU1 Tanılı Üç Aylık Erkek Hasta

2.3. SARS CoV-1 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Korumavirüs 1)

2.3.1. Tanım

Şubat 2003'te DSÖ Çin'in Guangdong Eyaleti'nde beş ölümle sonuçlanan, hızla ilerleyen yaklaşık 300 solunum yolu hastalığı vakasını bildirdi. Daha sonra Hong Kong, Vietnam, Singapur ve Kanada'dan da benzer vakalar bildirildi. Ortaya çıkan bu yeni hastalığı DSÖ "şiddetli akut solunum sendromu" (SARS) olarak adlandırdı ve tespit edilen vaka SARS koronavirüsü (SARS-CoV) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs olarak tespit edildi. 2019'da ortaya çıkan yeni koronavirüs SARS-CoV-2 olarak adlandırıldığında SARS CoV, SARS CoV-1 olarak tanımlanmaya başlandı.

Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Belirlenen Vaka Tanımları (7)

- Ateş öyküsü ya da belgelenmiş ateş olması
- Alt solunum yolu hastalığını düşündürecek semptom olması (öksürük, nefes almada zorluk, nefes darlığı gibi)

- Pnömoni veya ARDS ile uyumlu akciğer grafi bulguları olması ya da farklı bir neden olmaksızın otopside ARDS veya pnömoni ile uyumlu bulgular olması
- Alternatif bir tanı olmaması

Yukarda belirtilenler ile aşağıdakilerden en az bir tanesinin olması

- İki ayrı örnekte bulunan viral RNA (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) testiyle veya herhangi bir klinik örnekten alınan virüs kültürüyle virüsün saptanması. Bu iki örnek ya iki ayrı bölgeden (örn. nazofaringeal ve dışkı) ya da aynı bölgeden ancak farklı zamanlarda (örn. ardışık nazofaringeal aspiratlar) elde edilebilir.
- Enzime bağlı immünosorbent tahlili ve/veya immünfloresan tahlili ile antikorun tespiti (antikor titresinde negatiften pozitifte bir artış veya en az dört kat artış).

2.3.2. Epidemiyoloji

SARS vakaları ilk olarak Çin'in Guangdong Eyaletinde Kasım 2002'de kaydedildi. 16 Kasım 2002 ile 28 Şubat 2003 arasında bu eyalette 792 vaka bildirildi (8). Temmuz 2003'te Dünya çapındaki salgının sonunda 774 ölüm ve %9,6' lık bir vaka-ölüm oranı ile toplam 8096 vaka rapor edildi. Hong Kong'daki hastalık için indeks vaka semptomların başlamasından beş gün sonra Hong Kong'a seyahat eden Guangdong eyaletinden bir doktordur. Hong Kong'daki diğer vakalar, indeks hastayla aynı otelde kalan kişiler de dahil olmak üzere indeks veya ikincil vakalarla teması olanlarda gelişmiştir. Singapur, Tayland, Vietnam ve Kanada'daki indeks vakalar, Guangdong Eyaleti veya Hong Kong'dan dönen yolculardandı (9).

Virüs hızla Güney Çin ve Hong Kong'dan Vietnam, Tayland ve Singapur'a, ardından Avrupa, Kanada ve ABD'ye yayıldı. Mart ayına kadar Hong Kong, Singapur, Toronto ve Çin'in bazı bölgelerinde yaşanan yerel salgınlar için DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) 1 Nisan 2003 tarihinden itibaren çeşitli seyahat uyarıları yayınladı. Hastalıkların çoğu

yetişkinlerde ortaya çıktı. 12 yaş ve üzeri çocuklarda yetişkinlere benzer bir klinik tablo görülürken, daha küçük çocuklarda hastalık daha hafif seyretti. Çocuklar arasında mortalite bildirilmedi. Ayrıca 2004 yılının ortasından itibaren SARS-CoV-1 vakası görülmedi (10).

İleri yaş, diyabet, kronik hepatit B, altta yatan diğer komorbid durumlar ve laktat dehidrogenaz yüksekliği (LDH) kötü prognostik faktörler olarak göze çarpmaktadır (10).

SARS-CoV-1 damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Çoğunlukla insandan insana, yüz yüze yakın temas ile bulaş bildirilmiştir. Daha nadir olarak ise fekal-oral ve hava yolu ile bulaş olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (11).

SARS-CoV-1 için kuluçka süresi genellikle 2-7 gündür. Hastaların yaklaşık %95'inde 10 gün içinde semptomlar gelişir. Bu nedenle SARS vakası ile teması olan kişi en az 10 gün boyunca semptom gelişimi açısından izlenmelidir (12).

2.3.3. Patogenez

Virüs daha çok akciğer ve barsakları etkilemektedir. Ağır vakalarda beyin dahil olmak üzere birçok sistem ve organ tutulumu meydana gelmektedir. SARS-CoV nedeniyle solunum yollarında meydana gelen enfeksiyon üç adımda gerçekleşir. Bunlar; reseptör bağlanması, S glikoproteinindeki konformasyonel değişiklikler ve endozomlarda katepsin L proteolizidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve CD209L (L-SIGN), SARS için fonksiyonel reseptörlerdir. İnterlökin 12 reseptörü ve mannoz bağlayıcı lektin ise SARS'tan korunmada önemli rol oynamaktadır (13).

Akut akciğer hasarı olan SARS'lı hastalarda patolojik incelemede değişen derecelerde diffüz alveoler hasar görülmektedir. Akciğer hasarı proinflatuar stokinlerin salgılanması (sitokin fırtınası) ile oluşmaktadır. Histopatolojik özellikler hastalığın evresine göre değişmektedir (13).

Erken fazda hiyalin membranlar → İnteristiyel ve intraalveoler ödem ve vasküler konjesyon mevcuttur.

Organizasyon aşamasında → Fibroblast proliferasyonu hem interstisyumda hem de alveoler boşluklarda meydana gelir.

Organizasyon aşamasında → Fibroblast proliferasyonunun çoğu alveoler septa içinde gerçekleşir.

2.3.4. Klinik Bulgular

SARS'ta prodromal dönem 3-7 gün sürmektedir. Prodromal dönem ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), halsizlik, baş ağrısı ve miyaljilerle karakterizedir. Prodromal dönemin sonunda genellikle kuru öksürük başlar. SARS-CoV-1'de görülen semptomlar Tablo 3'te gösterilmiştir (14).

Tablo 3: SARS-CoV-1 Semptomlar ve Görülme Sıklıkları

Semptom	Yüzde
Ateş	100
Öksürük	66
Titreme	52
Miyalji	49
Nefes darlığı	46
Baş ağrısı	39
Göğüs ağrısı	22
İshal	20
Plevral efüzyon	22
Boğaz ağrısı	17
Burun akıntısı	14

Hastaların yaklaşık %25'inde Mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı olmuştur (14).

2.3.5. Laboratuvar Bulguları

Lenfopeni (%66), LDH yüksekliği (%46), genel durumu kötü hastalarda trombositopeni (%30) görülebilmektedir (14).

2.3.6. Görüntüleme Bulguları

Akciğer grafisinde diffüz infiltrasyon artışı görülebilmektedir. Genellikle orta ve alt zonlarda bulgu vermektedir. Bilgisayarlı tomografide (BT) ise özellikle periferik buzlu cam dansiteleri görülebilmektedir. SARS geçiren hastalarda uzun dönemde solunum fonksiyon testlerinde hafif ya da orta derece azalma, BT’de ise retiküler tarzda interlobüler kalınlaşmanın eşlik ettiği buzlu cam dansiteleri görülmüştür (15).

2.3.7. Tanı

SARS CoV-1’den şüphelenildiği zaman hastanın solunum yolu, plazma, dışkı ve serum gibi en az iki bölgeden alınan örnekte polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi çalışılmalıdır. PZR testi hastalığın erken dönemlerinde yapılmalı, semptomların uzun sürmesi halinde 5-7 gün sonra tekrar edilmelidir. Geç dönemde tanı koymada kullanılan bir diğer yöntem serolojik testlerdir. Serolojik testlerin pozitifleşmesi için geçen süre genellikle ortalama 3 hafta kadardır. Hatta hiç pozitifleşmeyen hastalar bile olabilmektedir (14).

SARS antikorları bazen antijenik benzerlik nedeniyle diğer koronavirüs enfeksiyonlarından sonra da pozitif olarak görülebilmektedir. Bu da yanlış pozitif sonuçlara sebep olmaktadır. PZR testlerinde duyarlılık %50 olarak tespit edilmiştir. En uzun süre PZR pozitifliği dışkı örneklerinde tespit edilmiştir. PZR ile ölçülen virüs titreleri ne kadar yüksek ise prognozu o derece kötü etkilemektedir (14).

2.3.8. Tedavi

Çoğu viral enfeksiyonlarda olduğu gibi destek tedavisi önerilmektedir. Bilinen kanıtlanmış herhangi bir antiviral tedavisi yoktur (14).

2.3.9. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Kesin ya da şüpheli SARS-CoV-1 vakalarının olduğu kişiler ile temas durumunda temas izolasyon ve damlacık izolasyon önlemlerinin alınması önerilmektedir. SARS-CoV-1 ile ilgili aşı ve monoklonal antikor çalışmaları devam etmektedir (16).

2.4. Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV)

2.4.1. Tanım

Haziran 2012 tarihinde pnömoni ve akut böbrek hasarı nedeniyle hastaneye kaldırılan Suudi Arabistan'daki bir kişinin dahil olduğu yeni bir koronavirüs enfeksiyon vakası bildirildi. Sadece birkaç gün sonra akut solunum sendromu ve akut böbrek hasarı olan ikinci bir hastada da aynı virüs tespit edildi. İkinci hastada semptomlar başlangıçta Katar'da ortaya çıktı ancak hastalanmadan önce Suudi Arabistan'a seyahat etmiş ve daha sonra Birleşik Krallık'ta tedavi olduğu tespit edildi. Daha sonra birçok vaka ve enfeksiyon kümesi rapor edildi. Başlangıçta insan koronavirüsü-EMC (Erasmus Tıp Merkezi) olarak adlandırılan bu yeni koronavirüs MERS-CoV olarak adlandırıldı (17).

2.4.1. Vaka Tanımları

DSÖ tarafından MERS-CoV enfeksiyonu için önerilen vaka tanımları (18):

Kesin vaka; Klinik semptomlara bakılmaksızın MERS-CoV enfeksiyonunun laboratuvar tarafından doğrulandığı kişi

Olası vaka 1;

- Akciğer parankimal hastalığının klinik, radyografik veya histopatolojik kanıtlarıyla birlikte ateşli bir akut solunum yolu hastalığı (örneğin, pnömoni veya akut solunum sıkıntısı sendromu)
- Laboratuvarca doğrulanmış bir MERS-CoV vakasıyla temas öyküsü

Olası vaka 2;

- Başka herhangi bir etiyoloji ile tam olarak açıklanamayan, pulmoner parankimal hastalığın (örn., pnömoni veya akut solunum sıkıntısı sendromu) klinik, radyolojik veya histopatolojik kanıtlarıyla birlikte ateşli bir akut solunum yolu hastalığı

- MERS-CoV'un endemik olduğu bölgelerde ikamet etme ya da yakın zaman da seyahat öyküsü olması

2.4.2. Viroloji

MERS-CoV, diğer insan betakoronavirüslerinden (SARS-CoV, OC43 ve HKU1) farklı ancak birkaç yarasa koronavirüsüyle yakından ilişkili olan, insanlarda ve develerde bulunan bir C soyundan gelen betakoronavirüstür (19).

İnsan bronşial epitel hücrelerinin yüzeylerinde bulunan dipeptidil peptidaz 4 (DPP4; CD26 olarak da bilinir), MERS-CoV için fonksiyonel bir reseptördür (20,21). İnsan ve yarası DPP4'ün bulunması duyarlı olmayan hücrelerde MERS-CoV ile enfeksiyona olanak sağlar. Karsinoembriyonik antijenle ilişkili hücre adezyon molekülü 5 (CEACAM5) MERS-CoV için bir koreseptördür. CEACAM5, DPP4 mevcut olduğunda virüsün konakçı hücre yüzeyine bağlanmasını artırarak MERS-CoV hücre girişini ve enfeksiyonunu kolaylaştırır (19).

2.4.3. Epidemiyoloji

MERS-CoV, ilk olarak Haziran 2012'de pnömoni ve akut böbrek hasarı nedeniyle hastaneye kaldırılan Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde bir kişinin balgamından izole edildi. Vakalar öncelikle Arap Yarımadası'ndaki ülkelerde meydana geldi ve bazı vaka kümeleri de dahil olmak üzere çoğunluğu Suudi Arabistan'da gerçekleşti. Kuzey Afrika, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika da dahil olmak üzere diğer bölgelerden de vakalar rapor edilmiştir. Arap Yarımadası dışındaki ülkelerde, hastalar Arap Yarımadası'ndan döndükten sonra veya enfekte kişilerle yakın temas yoluyla hasta olmuşlardır. Nisan 2012'den bu yana 2500'den fazla kanıtlanmış MERS-CoV vakası bildirilmiştir. 2015 yılında Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada mortalite %40 olarak tespit edilmiştir(19).

Ülkemizde 2012 yılından günümüze kadar 120'den fazla olası vaka tespit edilmiştir. Bunlardan sadece bir tanesinde MERS-CoV virüsü tespit edilmiştir. Ülkemizde bildirilen hiç çocuk vaka yoktur (19).

Çocuklarda MERS-CoV enfeksiyonu bildirilen 11 pediatrik vakanın dokuzu asemptomatikti. Down sendromu ve morbid obezite nedeni ile takipli bir hasta pnömoni nedeni ile hastanede takip edildi ve sonra taburcu edildi. İki yaşında kistik fibrozis nedeni ile takipli bir hasta pnömoni ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi. (22).

Develer ve yarasalar bulaşıcılıkta önemli rol oynamaktadır. Tek hörgüçlü develer, MERS-CoV için birincil hayvan konakçı gibi görülmektedir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada 14 gün içinde develerle doğrudan temasın, şeker hastalığının, kalp hastalığının ve sigara içmenin hepsinin bağımsız olarak MERS-CoV hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Suudi Arabistan'ın Al-Hasa bölgesinde bir salgının, develerle yakın teması olan 62 yaşındaki bir adamdan kaynaklandığı, ardından hem geniş aile içinde hem de birkaç hastanede insandan insana yayıldığı ve bunun sonucunda 52 kanıtlanmış vakanın ortaya çıktığı görüldü. Suudi Arabistan'da hayvan teması öyküsü olan MERS vakalarıyla ilgili daha geniş bir araştırma, örneklenen develerin %12,6'sının PZR ile saptanabilir MERS-CoV taşıdığını ve develerin %70,9'unun MERS-CoV antikor pozitif olduğunu gösterdi. Develerin virüs pozitiflik oranı, Suudi Arabistan Krallığı'ndaki konuma bağlı olarak büyük farklılıklar gösteriyordu (%0-60). Test edilen diğer hayvanların hiçbirinde serolojik test (keçiler, koyunlar, sığırlar) pozitifliği yoktu (19).

Orta Doğu da dahil olmak üzere Avrupa, Afrika ve Asya'da gerçekleştirilen araştırmalar, koronavirüs RNA dizilerinin yarasa dışkı örneklerinde sıklıkla bulunduğunu ve bu dizilerin bazılarının MERS-CoV dizileriyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Suudi Arabistan'dan yapılan bir çalışmada, yarasalardan 823 dışkı ve rektal sürüntü örneği toplandı ve bir PZR testi kullanılarak birçok koronavirüs sekansı bulundu. Bulunan bu koronavirüslerin çoğu MERS-CoV'dan farklı idi. Özellikle RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (*RdRp*) genindeki bir 190 nükleotit sekansı, MERS-CoV enfeksiyonu olan indeks hastadan klonlanan bir MERS-CoV izolatu ile %100 eşleşti. Nükleotid sekansı bir *Taphozous perforatus*'un dışkısından izole edildi (Şekil 7). Yarasa hastanın evinin yakınındaki bir bölgeden alınmış idi (19).



Şekil 7: Taphozous perforatus Yarasası

MERS-CoV, yarasa hücre kültüründe kolayca ürer. Deneysel çalışmalarda MERS-CoV'un Jamaika meyve yarasalarında yaygın ancak asemptomatik enfeksiyona neden olduğu gösterildi. Bu da yarasaların MERS-CoV için atasal rezervuar olabileceği hipotezini desteklemektedir. Yarasalar bir MERS-CoV rezervuarı olabilse de insanların yarasalarla teması nadir olduğu için çoğu insan vakasının doğrudan kaynağı olmaları pek olası değildir (19).

İnsandan insana bulaş

Bulaş damlacık yolu ile ya da temas yolu ile olmaktadır. Birleşik Krallık, Tunus ve İtalya'daki ve Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, İran, Fransa ve Güney Kore'deki sağlık tesislerindeki vaka kümeleri, insandan insana bulaşmanın meydana geldiğini kuvvetle düşündürmektedir. Biri Mayıs-Haziran 2015 Güney Kore'de ve diğeri Temmuz-Ağustos 2015 Riyad'da olmak üzere hastane kaynaklı iki salgında birçok ikincil, bazıları üçüncül ve hatta bazı dördüncül vakalar vardı. Güney Kore'de tek bir vakadan toplam 186 vaka rapor edilmiştir. Riyad'da yaklaşık 6 hafta boyunca toplam 130 kişiye virüs bulaştı; 26 toplum kaynaklı vaka ve sağlık çalışanları, hastalar ve ziyaretçileri içeren 100'ün üzerinde hastane kaynaklı vaka vardı. Hastane kaynaklı enfeksiyonların çoğu acil serviste maruziyetten kaynaklanmıştır (23,24).

2.4.4. Patogenezi

Virüs semptomatik hastaların alt solunum yolu örneklerinde (trakeal aspiratlar, balgam veya bronkoalveolar lavaj sıvısı) bulunur ve bulaş birkaç hafta

devam edebilir. Yapılan çalışmalarda alt solunum yollarında var olan viral yük üst solunum yolu, serum ve dışkıdan en az iki kat daha yüksek bulunmuştur. Solunum yolu viral RNA konsantrasyonlarının yüksekliği hastalığın ciddiyeti ve bulaşıcılık ile ilişkili bulunmuştur (19).

MERS hastalarından çok az otopsi veya biyopsi raporu alınmıştır. Semptomların başlamasından 12 gün sonra solunum ve böbrek yetmezliği nedeniyle ölen bir erkekte gerçekleştirilen otopsi raporunda, yaygın alveolar hasar ve akciğerin pnömositlerinde ve epitelyal hücrelerinde bol miktarda viral antijen olduğu ancak böbrek, karaciğer ve beyin dahil diğer organlarda bir virüs antijeni tespit edilmemiştir (19).

2.4.5. Klinik Bulgular

DSÖ, CDC ve Ekim 2012’de ülkemizde oluşturulan “Yeni Koronavirüs Bilim Kurulu” tarafından Arap yarımadasına veya komşu ülkelere son 14 gün içinde seyahat eden MERS düşündürecek semptomu olan bireylerde MERS-CoV değerlendirmesinin dikkate alınmasını önermektedir (18,25).

Suudi Arabistan'da 23 kişide laboratuvar tarafından doğrulanmış MERS-CoV ile sonuçlanan salgında ortalama inkübasyon süresi 5,2 gündü (26). Fransa'da enfekte bir hastayla aynı odayı paylaşan bir hastada ortaya çıkan ikincil bir vakada kuluçka süresinin 9 ila 12 gün olduğu tahmin edilmiştir (27).

Birçok hastada ciddi hastalık olmasına rağmen, bazı çalışmalarda hastaneye yatmayı gerektirmeyen hafif solunum yolu hastalığı olan bireyler tanımlanmıştır. Semptomatik enfeksiyonu olan hastaların temaslıları arasında asemptomatik enfeksiyonu olan birçok kişi tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 2014 yılında yapılan bir çalışma da bir hastada hastalığın 10. gününde kuru öksürük sonrasında 11. günde nefes darlığı ve hipoksi gelişmiş; bu hastanın daha öncesinde halsizlik, miyalji, subfebril ateş gibi non-spesifik semptomları olduğu görülmüştür (28).

MERS-CoV enfeksiyonu olduğu bildirilen hastaların çoğu, şiddetli pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu olan yetişkinlerdi. Bazılarında akut böbrek hasarı

gelişti. Pek çok hasta mekanik ventilasyona, bazıları ise ekstrakorporeal membran oksijenasyon cihazına (ECMO) ihtiyaç duymuştur (19).

Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), üşüme veya titreme, öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, boğaz ağrısı, miyalji, ishal, kusma, karın ağrısı MERS-CoV hastalığında görülebilen semptomlardır. Ayrıca dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), şok, akut böbrek hasarı ve perikardit gibi daha ciddi semptomlar görülebilmektedir (19).

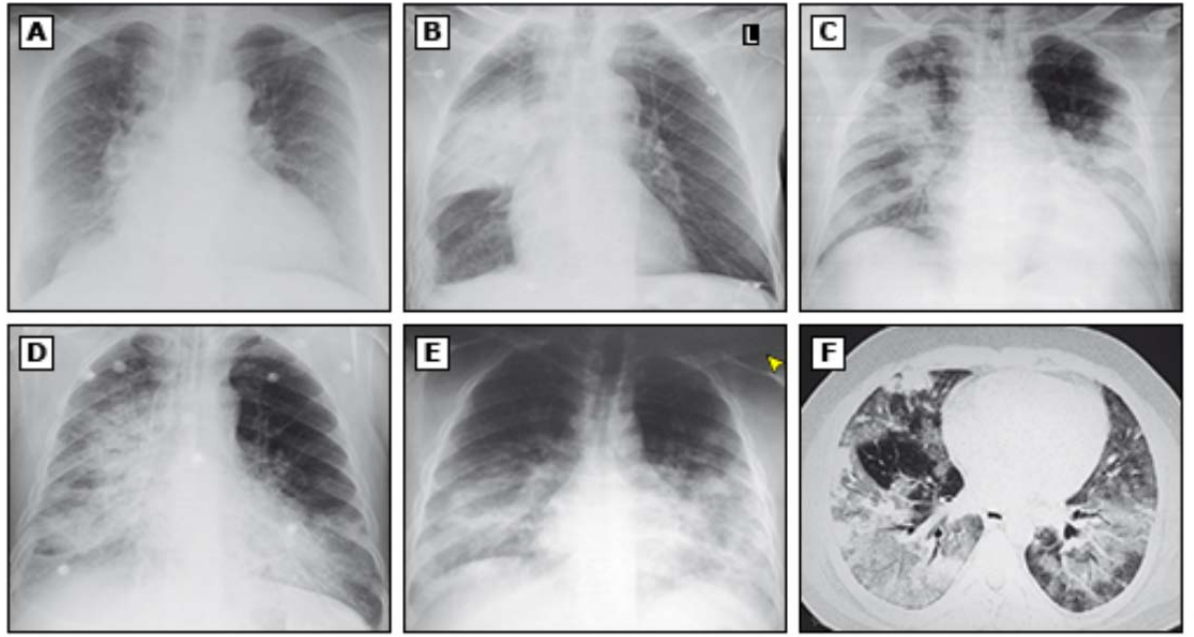
2.4.6. Laboratuvar Bulguları

MERS-CoV enfeksiyonuna bağlı vakalarda lökopeni, lenfopeni, lenfositoz, trombositopeni, aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, LDH yüksekliği, anemi, hemoliz, kan üre azotu (BUN) yüksekliği ve kreatinin artışıyla birlikte ilerleyici böbrek yetmezliği görülebilmektedir (19).

2.4.7. Görüntüleme Bulguları

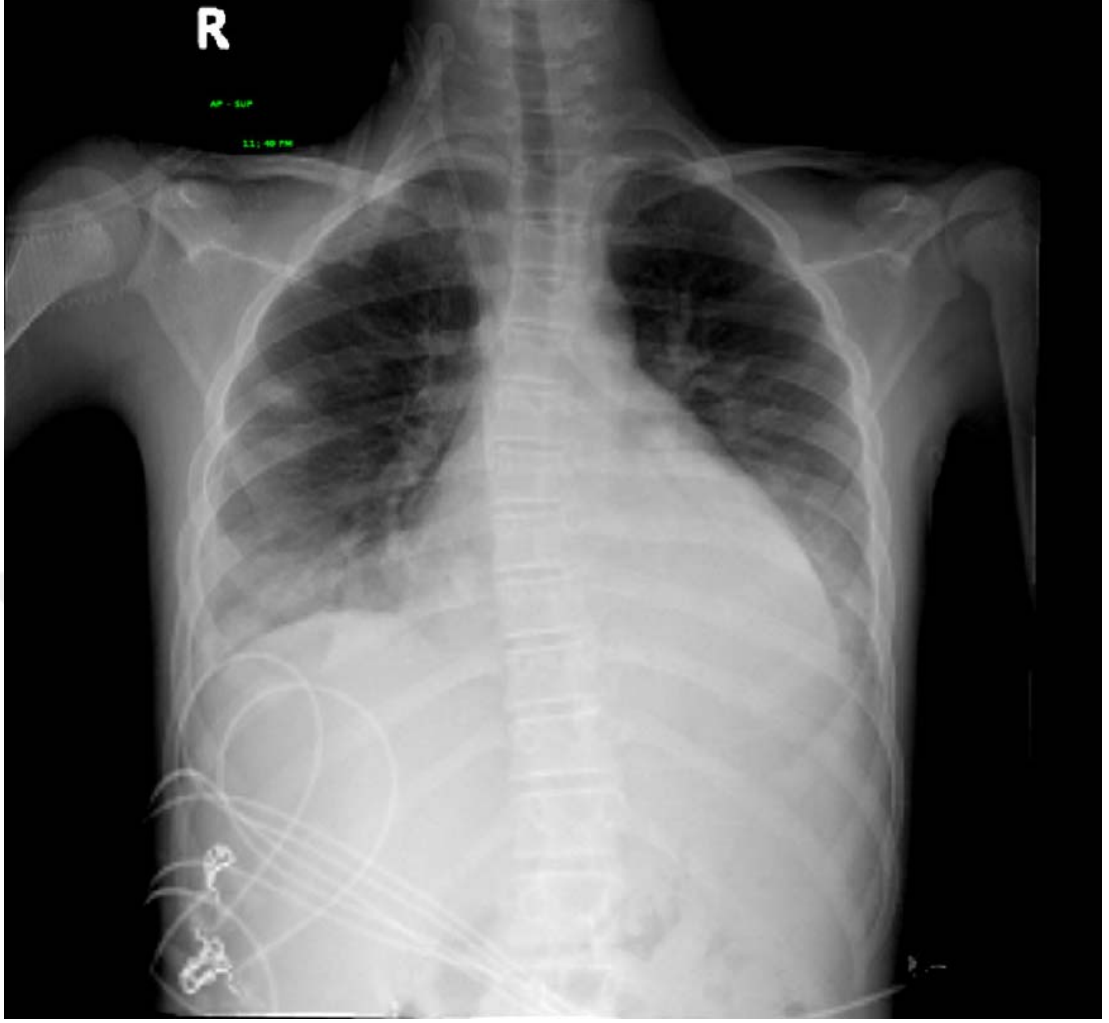
MERS-CoV hastalarında gözlenen görüntüleme bulguları ön arka akciğer (PA AC) grafisinde bronkovasküler yapıların belirginleşmesi, interstisyel değişiklikler, yama şeklinde konsolidasyon alanları, nodüler opasiteler, retiküler opasiteler, retikülonodüler opasiteler, periferik buzlu cam opasiteleri, plevral efüzyonlar ve akciğer segmentleri ve loblarında total opaklaşma dahil olmak üzere minimalden geniş anormalliklere kadar değişmektedir. Anormallikler tek taraflı veya bilateral olabilmektedir (29).

BT çekilen MERS-CoV hastalarında en yaygın bulgular, konsolidasyon alanları, buzlu cam dansiteleri ile ağırlıklı olarak iki bilateral periferik ve bazallerde hava değişiklikleridir. MERS-CoV tanısı alan bazı hastaların PA AC grafisi ve toraks BT görüntüleri Şekil 8 ve Şekil 9’da gösterilmiştir (29).



Şekil 8: MERS-CoV Tanısı Olan Bazı Hastaların PA AC Grafisi ve BT Görüntüleri

- A) 61 yaş, erkek, iki taraflı ince retikülonodüler opasiteler, vasküler yapılarda belirginleşme ve kardiyomegali
- B) 83 yaş, erkek, sağ akciğerde konsolidasyon alanı, sağ bazal plevral kalınlaşma ve retikülonodüler opasiteler; sağda kosta eski kırığı
- C) 56 yaş, erkek, sol alt lobda opaklaşma ile birlikte geniş iki taraflı yaygın opasite artışı
- D) 67 yaş, erkek, yaygın retikülonodüler opasiteler ve bronşiyal duvar kalınlaşması
- E) 49 yaş, erkek, yaygın her iki akciğer orta ve alt zonlarda retikülonodüler opasite artışı
- F) E'deki hastanın Bilgisayarlı tomografi görüntüsü; iki taraflı opasite artışı buzlu cam dansiteleri, retikülonodüler gölgelenme ve bronşiyol duvarında kalınlaşma



Şekil 9: 13 Yaş Kız Hasta Sağda Plevral Efüzyon ile Bilateral Orta ve Alt Zonlarda Konsolidasyon Alanları

2.4.8. Tanı

MERS-CoV enfeksiyonlarının potansiyel ciddiyeti, insandan insana bulaşma riski ve tanı testlerinin duyarlılığı hakkındaki sınırlı veriler göz önüne alındığında tanı olasılığını artırmak için farklı yerlerden ve farklı zamanlarda birden fazla örnek alınması önerilmektedir. Üst solunum yolu, alt solunum yolu ve serum örneklerinden gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PZR) testi çalışılması önerilmektedir. PZR testlerinin negatif çıkması halinde serolojik testler de tanı için kullanılabilir (19).

2.4.9. Tedavi

Lopinavir/ritonavir, subkutan interferon (IFN)-beta-1b gibi antiviral ve immunomodulator tedaviler zaman zaman uygulansa bile şu ana kadar kanıtlanmış bir medikal tedavisi yoktur. Hastalara daha çok semptomatik destek tedavisi verilmektedir (19).

2.4.10. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Muhtemel veya doğrulanmış MERS-CoV enfeksiyonu olan hastalara bakım verirken toplumdan edinilmiş koronavirüsleri veya diğeri toplumdan edinilmiş solunum virüsleri olan hastalara kıyasla daha yüksek düzeyde enfeksiyon kontrol önlemleri önerilir (19).

DSÖ, akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların bakımında standart ve damlacık önlemlerinin kullanılmasını önermektedir. Olası veya doğrulanmış MERS-CoV enfeksiyonu vakalarının bakımı sırasında temas önlemleri ve göz koruması eklenmelidir. CDC, MERS-CoV enfeksiyonu olduğı bilinen veya şüphelenilen hastanede yatan hastaların yönetimi için temas ve hava yoluyla bulaşma önlemlerinin kullanılmasını önermektedir (30).

MERS-CoV ile enfekte hastalardan alınan solunum salgılarının semptomların başlamasından sonra en az üç hafta süreyle viral RNA içerdığinin gösterilmesi ve ilk teşhisten iki ve üç hafta sonra hastane oda havası örneklerinden ve yüzeylerinden canlı virüsün izole edilmesi nedeniyle enfeksiyon kontrol önlemleri alt solunum yolu numuneleri (balgam veya trakeal aspiratlar) RNA negatif olana kadar veya taburcu olana kadar uygulanmalıdır (19).

CDC, MERS-CoV enfeksiyonu açısından değeriendirilen ve hastaneye yatış gerektirmeyen hasta bireylerin evlerinde bakılmasını ve izole edilmesini önermektedir (31).

DSÖ, immünsüpresif bireyler, diyabet, kronik akciğeri hastalığı ve önceden böbrek yetmezliği olanlara; çiftlikleri, ahır alanlarını, deve ağıllarını veya develerin bulunduğı pazar ortamlarını ziyaret ederken önlem almalarını önermektedir. Bu

önlemler arasında develerle temastan kaçınmak, iyi el hijyeni uygulamak, çiğ deve sütü veya deve idrarı içmekten kaçınmak, iyice pişmemiş et yemekten kaçınmak ve uygun şekilde yıkanmadıkça hayvan salgıları veya ürünleri ile kontamine olabilecek yiyecekleri yemekten kaçınmak yer almaktadır. Bir yüz maskesi ve koruyucu giysi giymedikçe bireyler, MERS-CoV testi pozitif çıkan herhangi bir deveyle, daha sonraki testler hayvanın virüssüz olduğunu doğrulanana kadar temastan kaçınmalıdır (32).

Aşı geliştirme

Birkaç deneysel MERS-CoV aday aşısı geliştirilmekle birlikte, insanlarda kullanım için lisanslı bir MERS-CoV aşısı yoktur (19).

Seyahat önerileri

DSÖ, giriş noktalarında MERS-CoV için özel tarama yapılmasını veya herhangi bir seyahat veya ticaret kısıtlaması uygulanmasını önermemektedir. Bununla birlikte, DSÖ, etkilenen bölge dışındaki ülkelerin, özellikle Orta Doğu'dan dönen çok sayıda gezgin veya misafir işçinin bulunduğu ülkeler olmak üzere, yüksek düzeyde ihtiyatlı olmalarını tavsiye etmektedir (32).

CDC ve Yeni Koronavirüs Bilim Kurulu, Arap Yarımadası'ndaki veya yakınındaki ülkelere seyahat eden kişilerin ellerini sık sık yıkayarak ve hasta kişilerle temastan kaçınarak kendilerini MERS-CoV dahil solunum yolu hastalıklarından korumalarını tavsiye etmektedir. Bölgeye seyahat eden yolcular, seyahatleri sırasında veya ülkelere döndükten sonraki 14 gün içinde öksürük veya nefes darlığı ile ateş gelişmesi halinde tıbbi yardım almalıdırlar. Sağlık hizmeti ortamında uygun izolasyon önlemlerinin alınabilmesi için sağlık hizmeti sağlayıcısını önceden aramalı ve son seyahatlerinden bahsetmelidirler (31).

2.5. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)

2.5.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Çin Ofisi, 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan kentinde, Aralık 2019 başından itibaren bir balık ve canlı

hayvan pazarı çevresinde kümeleşen, etkeni bilinmeyen pnömoni, akut solunum yetmezliği vakaları ile ölümlerin varlığını ve yeni bir virüsün buna neden olabileceğini bildirdi. Etken DSÖ tarafından önce yeni koronavirüs “2019-nCoV” daha sonra 11 Şubat 2020’de şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir (5).

Vaka Tanımları (33)

Olası Vaka 1

»Ateş veya akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) ve

»Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması ve

»Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakınının yurt dışında bulunma öyküsü

Olası Vaka 2

»Ateş veya akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) ve

»Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden

Olası Vaka 3

»Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) ve

»Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* ve

»Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması

Olası Vaka 4

»Ani başlangıçlı ateş ile birlikte öksürük veya nefes darlığı olması ve burun akıntısı olmaması

*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği

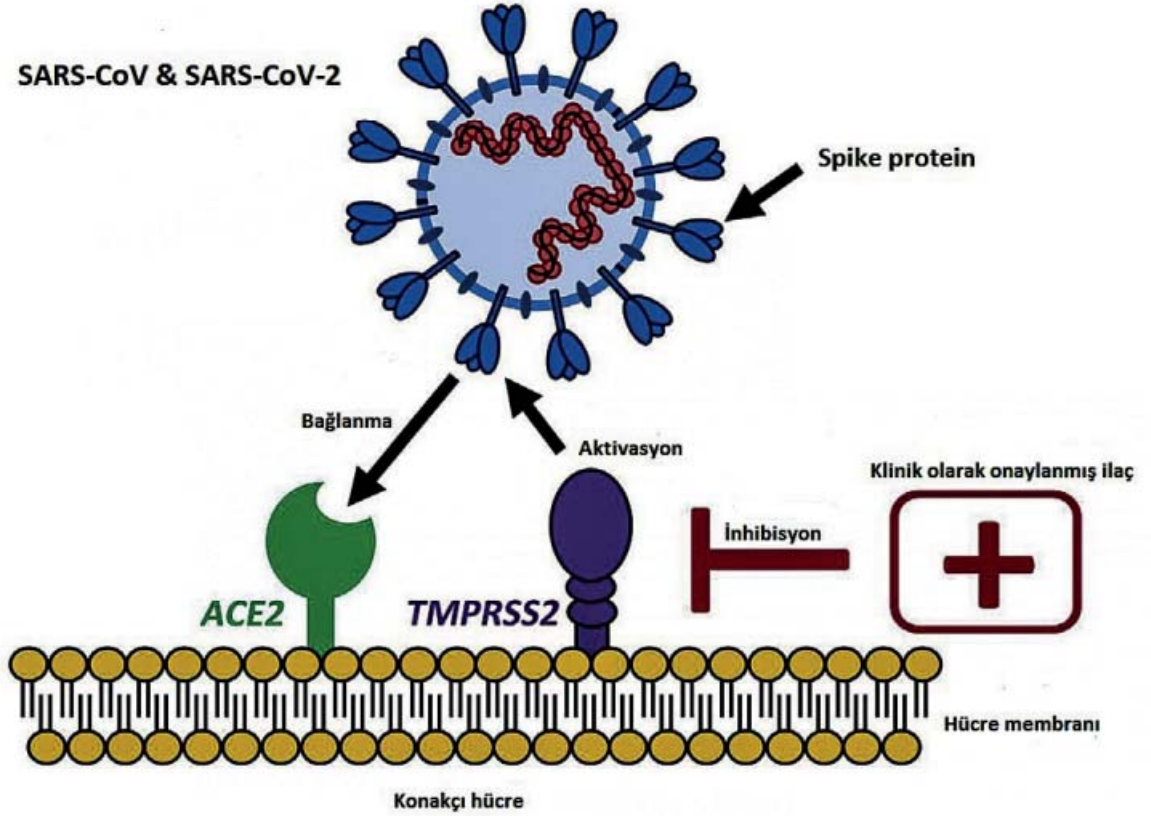
Kesin Vaka

»Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

2.5.2. Genetik Yapısı

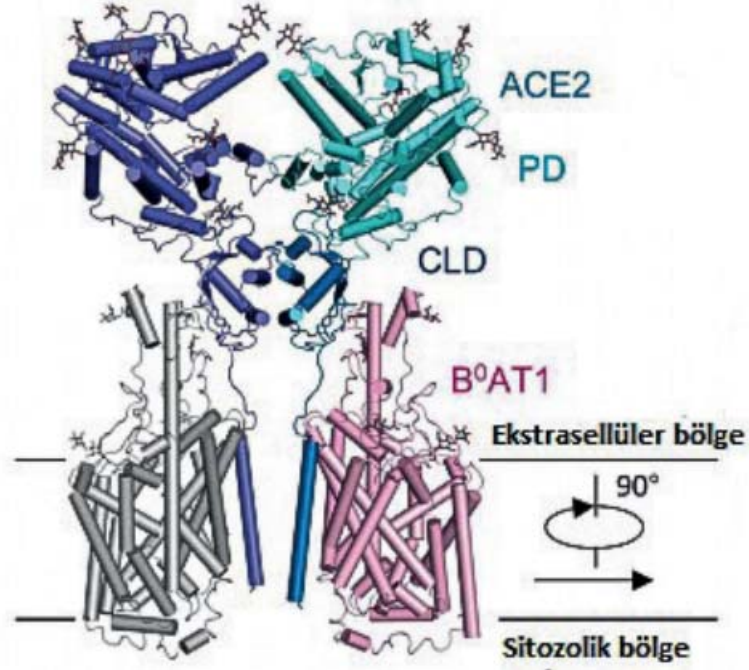
SARS-CoV-2'nin tam genomik uzunluğu 29891 ila 29903 nükleotidden oluşmaktadır. Elde edilen tüm viral genom dizileri, %99.98'den fazla dizi benzerliği göstermektedir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ile %79 nükleotit dizi benzerliği ve MERS-CoV ile de yaklaşık %50 civarında bir dizi benzerliğine sahiptir. SARS-CoV-2'nin ORF1ab'daki korunmuş yedi replikaz domaini, SARS-CoV ile % 94,6 oranında benzerdir. Bu durum bu virüslerin aynı türe ait olduğunu göstermektedir (34,35). Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), membrana bağlı aminopeptidazdır. ACE2 enziminin, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemlerini etkilemede fizyolojik açıdan önemli iki farklı mekanizma ile rol oynadığı tespit edilmiştir. ACE2, anjiyotensin 1 de dahil vazodilatör peptitlerin üretimini katalize eder ve anjiyotensin II'nin güçlü vazokonstriktör etkilerinin dengelenmesinden sorumludur. ACE2'nin SARS kliniğine neden olan koronavirüs için fonksiyonel bir reseptör olduğu belirlenmiştir. SARS'ın temel nedeni olan koronavirüs (SARS-CoV), ektoenzime bağlandığında membran füzyonuyla pulmoner endotel hücrelerine girer. Bu etkileşime SARS-CoV spike proteini aracılık eder (34,36). SARS-CoV-2'nin hücreye girişinin tamamlaması için, spike proteininin TMPRSS2 adı verilen bir proteaz tarafından hazırlanması söz konusudur. Virüs reseptörünün hücresel liganda

bağlaması için ACE2 enzimi, virüsün aktivasyonu içinse TMPRSS2 proteazı gerekmektedir (Şekil 10). SARS-CoV-2, konakçı hücreye girip katlanarak virüs RNA genomu kopyalanır ve ardından translasyona uğrar. SARS-CoV-2 genom replikasyonu ve transkripsiyon aşamaları, 20 kb replikaz geni tarafından kodlanan viral replikatın aracılık ettiği sürekli ve süreksiz RNA sentezini içermektedir (37).



Şekil 10: SARS-CoV-2 ve SARS-CoV Spike Proteini, Virüs Aktivasyonu İçin Hücresel Bağlanma Faktörü ACE2 ve Hücresel Proteaz TMPRSS2'yi Kullanır (37).

Tam uzunluktaki ACE2, bir N terminal PD ve tek bir transmembran heliks ile biten bir C-terminal kolektrin benzeri alandan (CLD) ve ~40 rezidülük hücre içi segmentten oluşur. ACE2-B0 AT1 kompleksi, ACE2'nin homodimerizasyonuna aracılık eden kolektrin benzeri alanla birlikte heterodimerlerin bir dimeri olarak bir araya gelmektedir. ACE-B0 AT1 kompleksinin atomik modeli Şekil 11'de gösterilmiştir (37).



Şekil 11: ACE2-B0 AT1 Kompleksinin Atomik Modeli. Glikozilasyon Bölgeleri Çubuklar Şeklinde Gösterilmiştir

2.5.3. Viroloji

Koronavirüsler, zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizilimi ve filogenetik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsüyle (aynı zamanda birkaç yarası koronavirüsüyle) aynı alt cinste ancak farklı bir sınıfta yer alan bir betakoronavirüs olduğu tespit edildi. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önerdi. SARS-CoV-2 virüsü için yarasaların birincil kaynak olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı (örneğin bir ara konak aracılığıyla) bulaşıp bulaşmadığı net olarak bilinmemektedir (37).

Diğer virüsler gibi SARS-CoV-2 de zamanla genetik mutasyona uğramıştır. SARS-CoV-2 genomundaki çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bazı varyantlar, popülasyonlarda hızlı bir şekilde ortaya çıkmaları ve bulaşma veya klinik uygulamalara ilişkin kanıtlar nedeniyle ön plana çıktı. Her

varyantın, farklı filogenetik sınıflandırma sistemleri tarafından kullanılan terminolojiye dayalı olarak çeşitli isimleri vardır. DSÖ'de tiplendirme için Yunan alfabesini temel alan önemli varyantlar için isimlendirme belirledi (38).

COVID-19 hastalığının şiddeti, SARS-CoV-2 virüsünün varyantları ile ilişkili olabilir. Çocuklarda ve ergenlerde yapılan gözlemsel çalışmalarda, Omicron varyantı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilme ve mekanik ventilasyon gereksinimi oranları Delta varyantına göre daha düşük olarak tespit edildi (38).

Alfa Varyantı

Bu varyant ilk olarak 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta tanımlandı ve daha sonra Delta varyantı ortaya çıkana kadar küresel olarak baskın varyant haline geldi. Alfa, önceden dolaşan suşlardan yaklaşık % 50 ila 75 daha fazla bulaşıcıdır. Bazı çalışmalar Alfa varyantının daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (39).

Beta Varyantı

İlk olarak 2020'nin sonlarında Güney Afrika'da tanımlandı. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere diğer ülkelerde tanımlanmış olmasına rağmen küresel olarak yaygın bir varyant haline gelmedi. Beta varyantı ile ilgili en önemli sorun immün sistem tarafından tespit edilememesi nedeniyle virüse karşı kalıcı bağışıklık elde edilememiştir (40).

Gama Varyantı

İlk olarak Aralık 2020'de Japonya'da tanımlandı ve Brezilya'da yaygın olarak tespit edildi. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere diğer ülkelerde tanımlanmış olmasına rağmen küresel olarak baskın bir varyant haline gelmedi. Varyanttaki çeşitli mutasyonlar bulaşıcılığın artmasına neden oldu (41).

Delta Varyantı

İlk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlandı ve o zamandan beri Omicron varyantının ortaya çıkmasına kadar dünya çapında en yaygın varyant oldu.

Alfa varyantı ile karşılaştırıldığında, Delta varyantı daha bulaşıcı ve daha ciddi hastalık ve hastaneye yatış riski ile ilişkiliydi (42).

Omicron varyantı

Omicron varyantı ilk olarak Botsvana'da ve çok kısa bir süre sonra Kasım 2021'de Güney Afrika'dan rapor edildi. Güney Afrika'da, bölgesel enfeksiyonlarda bir artışla ilişkilendirildi ve bildirilen enfeksiyonlarda keskin artışlarla benzer şekilde ilişkili olduğu birçok başka ülkede hemen tanımlandı. Omicron varyantı ortaya çıktıktan sonra yeni birçok omicron varyantı tespit edildi. Omicron varyantının alt grupları spike proteinindeki mutasyonlara göre isimlendirilmektedir (43).

Omicron varyantı, delta varyantına göre daha yüksek ikincil atak hızına sahiptir. Bu da omicron varyantının replikasyon açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Kasım 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada Omicron BA.1 enfeksiyonu olan hastaların ev temashıları arasındaki bulaş durumu araştırılmış. İndeks hastanın aşılama durumuna ve evdeki koruyucu önlemlerin kullanımına göre değişmekle birlikte %53'lük bir ikincil bulaş olduğu tespit edilmiştir. Omicron varyantının bu kadar hızlı yayılması nedeni olarak immün sistemden daha iyi kaçtığı düşünülmektedir (44).

Omicron varyantları humoral bağışıklıktan kaçabilir ve daha önce farklı bir suşla enfekte olmuş kişilerde re-enfeksiyon yapabilmektedir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada re-enfeksiyon oranı (önceki bir pozitif testten sonra 90 gün içinde tekrar pozitif test) Omicron BA.1 varyantında Beta ve Delta varyantına göre daha yüksek bulunmuştur (45).

Katar'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada daha önce enfekte olan bireylerde re-enfeksiyon oranı Alfa, Delta ve Beta varyantlarında %85-90 daha düşük olmasına karşın omicron varyantından bu oran %56 daha düşük bulunmuştur (46). Bu çalışmalar gösteriyor ki hasta omicron SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirse ya da aşılanırsa bile kalıcı bağışıklık sağlanamadığı için re enfeksiyon riski yüksektir (47). Bamlanivimab-etesevimab, casirivimab-imdevimab ve regdanvimab gibi monoklonal antikorlardan omicronun

bazı alt türleri nötralizasyondan korunmaktadır. Bu durum tedavi başarısızlığına neden olmaktadır (48).

Çok sayıda çalışmadan elde edilen gözlemsel veriler, Omicron enfeksiyonu ile ciddi hastalık veya ölüm riskinin, diğer varyantlara göre daha az olduğunu göstermiştir. İngiltere'den yapılan bir çalışmada, Omicron ile hastaneye yatış veya ölüm riskinin, delta varyantına göre üçte bir oranında daha az tespit edilmiştir. Omicron ile ciddi hastalık için bireysel risk, önceki varyantlardan daha düşük olsa bile, vaka sayısı fazla olması nedeniyle diğer varyantlara kıyasla kümülatif olarak COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışlara ve ölümlere neden olabilmektedir (49).

Şiddetli hastalık riskinin azalması önceki enfeksiyon veya aşılama ile sağlanan kısmi korumayı yansıtabilir. Bununla birlikte diğer varyantlarla karşılaştırıldığında Omicron ile akciğer dokusunda daha hafif viral enfeksiyon bulgusu ve daha hafif klinik özellikler (daha az kilo kaybı gibi) gösteren hayvan çalışmaları, Omicron enfeksiyonunun daha az şiddetli hastalığa neden olabileceğini göstermektedir (50).

2.5.4. Epidemiyoloji

Aralık 2019 yılında Çin'de rapor edilen vakadan sonra günümüze kadar Dünya'da 750 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası bildirildi. Her yaştaki çocuklar COVID-19 hastalığını geçirebilir. CDC 16 milyondan fazla pediatrik COVID-19 vakası bildirmiştir. Bunun yanında asemptomatik ve bildirilmeyen vakaların sayısı göz önünde alındığında bu sayının oldukça fazla olduğu tahmin edilmektedir (51). Ekim 2020 ile Eylül 2021 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 18 yaşın altındaki çocuklar arasında yıllık COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış oranı 100.000'de 48,2 olarak tespit edildi. Yaşa göre dağılımı ise; 0-4 yaş arası 100.000'de 66,8; 5-11 yaş arası 100.000'de 25 ve 12 ila 17 yaş arası 100.000'de 59,9 olarak tespit edildi. Yine aynı çalışma da 12-17 yaş arası çocuklar için COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış oranı, COVID-19 pandemisinden önceki üç yıl boyunca influenzadan daha fazla; 12 yaşından küçük çocuklar için COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış oranı, influenzaya benzer veya daha düşük bulunmuştur (52).

Ülkemizde yapılan çalışmalara göz atacak olursak salgının ilk döneminde Şik ve arkadaşları tarafından 11 Mart 2020-16 Haziran 2020 tarihleri arasında İzmir’de yapılan bir çalışmada COVID-19 şüphesi olan semptomatik 237 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların %18,9’unda SARS-CoV-2 PZR testi pozitif gelmiştir. Hastaların %85,6’sında temas öyküsü olup bunların %75’i ev içi temas idi (53). Cura Yayla ve arkadaşları tarafından 11 Mart 2023-23 Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara’da yapılan retrospektif bir çalışma da hastaneye başvuran 2530 çocukta 220’sinde (%8,6) serolojik ya da moleküler testler ile SARS-CoV-2 tanısı konulmuştur. Bu hastaların %70,5’i COVID-19 hastalığının asemptomatik ya da hafif semptomlu geçirmiştir. Hastaların sadece %1,4’ünde yoğun bakım ihtiyacı olmuştur (54). Kılınç ve arkadaşları tarafından 11 Mart 2020-1 Temmuz 2020 tarihleri arasında İstanbul’da bir hastanede çocuk acil servise başvuran hastalar ile yapılan çalışmada; çalışmaya katılan 183 hastanın %16,3’ünde SARS-CoV-2 PZR testi pozitif geldi. COVID-19 hastalığı tanısı alan 30 hastanın %16,7’si asemptomatik idi. COVID-19 tanısı alan 30 hastanın 29’unda aile içi temas öyküsü tespit edildi (55). Gökçe ve arkadaşları tarafından Mart-Aralık 2020 tarihleri arasında Bingöl İlindeki 18 yaş altı SARS-CoV-2 RT PZR testi pozitif 1431 vakanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Vakaların %96’sının asemptomatik ya da hafif semptomlu olduğu tespit edilmiştir (56). Yeşil ve arkadaşları tarafından 11 Mart 2020-11 Aralık 2020 tarihleri arasında Mersin’de bir hastaneye başvuran SARS-CoV-2 PZR testi pozitif 400 vaka üzerinde yapıldı. Hastaların %77’si hafif semptomlu ya da asemptomatik idi. Vakaların %75,5’inde ev içi temas öyküsü mevcut idi (57). Sağlık Bakanlığından alınan verilere göre Mart 2023 tarihi itibarı ile ülkemizde görülen toplam vaka sayısı 17.232.066, toplam vefat sayısı ise 102.174 olarak gerçekleşti. Ülkemizdeki ölüm oranı %0,05 olarak tespit edildi. Çocuklar ile ilgili veri bulunmamaktadır (58).

Çocuklarda ve ergenlerde COVID-19 hastaneye yatış oranları, pandemi boyunca değişiklik göstermiştir. Temmuz 2021–Ocak 2022 tarihleri arasında yapılan bir çalışma da Ocak 2021’de 100.000’de 1,5, Eylül 2021’de Delta varyantının baskın olduğu dönemde 100.000’de 1,8 ve Ocak 2022’de Omicron varyantının baskın olduğu dönemde 100.000’de 7,1 olarak tespit edilmiştir. Delta ve Omicron varyantları ile artan hastaneye yatış sayısına rağmen, yoğun bakım veya invaziv

mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastanede yatan çocukların oranları Delta ile benzer, Omicron ile daha önceki dolaşımdaki suşlara göre daha düşüktü. Omicron varyantının yaygın olduğu dönemlerde, aşılama için uygun olmayan altı aydan küçük bebeklerde ve Haziran 2022'ye kadar 6 ay- 4 yaş arası çocuklarda hastaneye yatış oranları daha yüksekti. Omicron varyantının yaygın olduğu dönemde 5-11 yaş arası aşılanmamış çocuklar aşıli olanlara göre hastaneye yatış oranları yaklaşık iki kat (100.000'de 9'a 19) daha fazla idi. Temmuz 2021–Ocak 2022 tarihlerinde 12-17 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada hastaneye yatış oranları sırası ile aşıli ve aşısızlarda %41'e karşı %70 ve yoğun bakım yatış oranları aşıli aşısız sırası ile %16'ya %30 olarak tespit edilmiştir (59). Pandemi döneminde COVID-19 hastalığına bağlı hastaneye başvurular, hastaneye başvuran SARS-CoV-2 PZR pozitif hastalardan daha az idi. Şöyle ki farklı nedenler ile hastaneye başvuran hastalarda (ameliyat, endoskopi, kemoterapi vb.) rutin PZR testi bakılmakta idi. PZR pozitif hastalar çoğu kez tesadüfen tespit edilmekte idi. Bu da aslında olduğundan daha fazla COVID-19 PZR pozitif hasta hastaneye başvurmuş gibi gözükmesine neden olmakta idi (60).

COVID-19, Dünya'da COVID-19 hastalığı görülmeye başladıktan sonra dönem dönem vaka sayılarında önemli artışlar gözlenmiştir. Vaka artışlarının olduğu bu dönemler dalga olarak ifade edilmiştir. Bu vaka artış zamanları ülke ve bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. COVID-19 hastalığı Aralık 2019 yılında Çin'de ortaya çıktıktan sonra önce Avrupa ve Amerika kıtasında sonra ülkemizde 11 Mart 2020 tarihinden itibaren görülmeye başlanmıştır. Birinci dalga döneminde bazı seroprevalans çalışmaları yapılmıştır. Torres ve arkadaşları tarafından 4-19 Mayıs 2020 tarihleri arasında Şili'de karantina uygulaması sırasında bir okuldaki öğrenciler ve çalışanlar ile yapılan kesitsel bir çalışmada öğrencilerin %9,9'unun anti-SARS-CoV-2 antikorunun pozitif olduğu tespit edildi (61). Hobbs ve arkadaşları tarafından Mayıs 2020 ile Eylül 2020 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nin Mississippi eyaletinde 1603 çocuk üzerinde yapılan çalışmada COVID-19 seroprevalansı %10,9 (175 kişi) olarak belirlendi (62). Krleza ve arkadaşları tarafından 13-29 Mayıs 2020 tarihleri arasında Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada 240 kişinin %2,9'unda SARS-CoV-2 antikoru pozitif geldi (63). Boehme ve arkadaşları tarafından 2 Nisan 2020-6 Mayıs 2020 tarihleri arasında 316 kişi ile

yapılan seroprevalans çalışmasında seropozitiflik %7,9 ve yine aynı ekip tarafından 6 Haziran 2020 – 10 Ağustos 2020 tarihleri arasında 299 kişi ile yapılan seroprevalans çalışmasında seropozitiflik %9,4 olarak bulunmuştur (64). Levorson ve arkadaşları tarafından 31 Temmuz 2020 ile 13 Ekim 2020 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan kesitsel bir çalışmada seropozitiflik oranı %8,5 (88 kişi) olarak tespit edildi. Yaş gruplarına göre bakıldığında zaman 0-5 yaş arası seropozitiflik %13,7 11-15 yaş arası seropozitiflik %7,5 ve 16-19 yaş arası seropozitiflik %10,8 olarak tespit edildi (65). COVID-19 pandemisinin ilk döneminde hükümetlerin enfeksiyon kontrol önlemlerini sıkı bir şekilde uygulaması nedeniyle SARS-CoV-2 virüsünün toplumlarda yayılması sınırlı kalmıştır. Bu dönemde okulların kapalı olması ve sokağa çıkma yasağı ve toplu etkinliklerin yasaklanması gibi bir dizi önlem sebebi ile çocuklarda seropozitiflik düşük seyretmiştir. Çocuklarda daha çok aile içi temas yolu ile yayılım görülmüştür.

COVID-19 hastalığının ikinci dalgasının başladığı 2020'nin sonbaharından itibaren yapılan çalışmalarda; Krleza ve arkadaşları tarafından 24 Ekim-23 Kasım 2020 tarihleri arasında Hırvatistan'da yaptıkları seroprevalans çalışmasında seropozitiflik %8,4 olarak belirlendi (63). Boehme ve arkadaşları tarafından 8 Eylül 2020–17 Ekim 2020 tarihleri arasında Arkansas'ta 583 kişi ile yapılan seroprevalans çalışmasında seropozitiflik %16,5 ve aynı ekip tarafından 7 Kasım 2020–17 Aralık 2020 tarihleri arasında 570 kişi ile yapılan seroprevalans çalışmasında seropozitiflik %13,9 olarak bulunmuştur (64). Mercado-Reyes ve arkadaşları tarafından Kolombiya'da Eylül 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan nüfusa dayalı seroprevalans çalışmasında çalışmada incelenen 10 şehirde seropozitiflik oranı %25 ile %63,9 arasında değişmekte idi (66). Lee ve arkadaşlarının 24 Aralık 2020 ile 25 Mart 2021 tarihleri arasında 0-18 yaş arası çocuklarda ülke genelinde yapılan bir çalışmada 1866 kişi den sadece ikisinin (%0,11) COVID-19 antikoru pozitif geldi (67). Sharma ve arkadaşları tarafından Ocak 2021 tarihinde Hindistan'ın Delhi şehrinde yapılan kesitsel bir analizde COVID-19 seroprevalansı %52,8 olarak belirlendi. Yaş gruplarına göre bakıldığında zaman 5-9 yaş arası (1524 kişi) seroprevalans %48,4 10-14 yaş arası (3593 kişi) seroprevalans %54,5 ve 15-17 yaş arası (3431 kişi) seroprevalans %52 olarak tespit edildi (68). COVID-19 pandemisinin bu döneminde insanların tekrar iş gücüne kazandırılması, öğrencilerin

eğitimlerine devam edebilmesi ve sosyal faaliyetlerin tekrar başlayabilmesi için hükümetler yeni kararlar aldılar. Bu kararlar neticesinde okullar tekrar açıldı, sosyal faaliyetler kısıtlı olsa başlatıldı ve insanların COVID-19 için enfeksiyon kontrol önlemlerine uyması koşulu ile çalışmasına olanak sağlandı. Bütün bu gelişmeler neticesinde insanların okul, iş yeri ve sosyal ortamlarda maske ve mesafe kurallarına dikkat edilse bile yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalığı seroprevalans oranlarının daha yüksek olduğu ve hastalığı geçiren kişi sayısının arttığı gözlemlendi.

COVID-19 hastalığının üçüncü dalgasının başladığı 2021'in ilkbaharından itibaren yapılan çalışmalarda; Boehme ve arkadaşları tarafından 5-28 Nisan 2021 tarihleri arasında pediatrik popülasyon ile Arkansas'ta 589 kişi ile yapılan çalışmada seropozitiflik %25 olarak belirlendi (64). Mesihović-Dinarević ve arkadaşları tarafından Eylül 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada çalışmaya katılan çocukların %24,5'inin (187 kişi) anti-SARS-CoV-2 antikoru pozitif geldi (69). Zinszer ve arkadaşları tarafından Kanada'nın Montréal şehrinde Ekim 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında yapılan çalışmada 2-4 yaş arası (329 kişi) seropozitiflik %4,9 5-11 yaş arası (727 kişi) seropozitiflik %5,6 ve 12-18 yaş arası seropozitiflik %6,6 olarak belirlendi (70). Sharma ve arkadaşları tarafından Ekim 2021 tarihinde Hindistan'ın Delhi şehrinde yapılan kesitsel bir analizde COVID-19 seroprevalansı %81,8 olarak belirlendi. Yaş gruplarına göre bakıldığında 5-9 yaş arası (1524 kişi) %75,9 10-14 yaş arası (3593 kişi) %82,8 ve 15-17 yaş arası (3431 kişi) %83,8 olarak belirlendi (68). Khanam ve arkadaşları tarafından 16 Kasım 2020 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Bangladeş'in kırsal bir bölgesinde yapılan seroprevalans çalışmada çocukların %21,3'ünde (298 kişi) SARS-CoV-2 antikoru pozitif geldi (71). Frost ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nin Colorado eyaletinde 2020 ile 2021 yılları arasında sağlıklı çocuklar arasında yapılan çalışmada anti-SARS-CoV-2 pozitifliği %32,3 (1524 kişi) olarak tespit edildi (72). Ahmed ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nin Kuzey Carolina eyaletinde 2 Nisan 2021 ile 24 Haziran 2021 tarihleri arasında aşısız çocuklar ve ergenler arasında yapılan çalışmada 2-4 yaş arası (146 kişi) seroprevalans %28,7 5-11 yaş arası (495 kişi) seroprevalans %27,2 ve 12-17 yaş arası (417 kişi) seroprevalans %92 olarak tespit edildi (73). Children ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nin Kolorado eyaletinde Mayıs 2021 ile

Temmuz 2021 arasında çocuklarda yapılan bir çalışmada COVID-19 antikor pozitiflik oranı %36,7 olarak tespit edildi (74). George ve arkadaşları tarafından Güney Hindistan'ın kırsal bir bölgesinde ikinci dalgadan (Haziran 2021) sonra çocuklar arasında COVID-19 seroprevalansına bakıldı. Çalışmaya katılan çocukların %45,9'unun SARS-CoV-2 antikoru pozitif geldi (75). Christa ve arkadaşları 25 Ağustos 2021 ile 10 Ekim 2021 tarihleri arasında Bangladeş'te yapılan bir çalışmada anti-SARS-CoV-2 antikor pozitifliği %58,3 olarak tespit edildi (76). Sidharthan ve arkadaşları tarafından Eylül 2021-Kasım 2021 tarihleri arasında yapılan kesitsel bir çalışmada çalışmaya katılan çocukların %48,3'ünün (167 kişi) SARS-CoV-2 antikoru açısından pozitif geldi (77). Jo ve arkadaşları tarafından Ağustos 2022 ile Eylül 2022 tarihleri arasında Kore'de Omicron öncesi yapılan seroprevalans çalışmasında, çalışmaya katılanların %80'inde COVID-19 antikoru pozitif tespit edildi (78). Bu dönemde COVID-19 hastalığının toplumda yaygınlaşmasının en önemli nedenleri arasında SARS-CoV-2 virüsünün mutasyona uğraması sonrası ciddi hastalık riskinin azalması, hükümetlerin nüfusun tamamını kapsayan aşı çalışmaları ve sonrasında uygulanmakta olan enfeksiyon kontrol önlemlerinin kademeli olarak kaldırılması şeklinde açıklanabilir.

Çocuklarda ve ergenlerde SARS-CoV-2 ile ilişkili ölüm nadirdir. Mart 2021 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, Güney Kore, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19'a bağlı ölüm oranı 100.000'de 0,17 olarak tespit edilmiştir (79).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1 Haziran 2022 itibariyle, CDC'ye bildirilen 18 yaşın altındaki çocuklarda 13 milyondan fazla COVID-19 vakası ve 1533 COVID-19 ile ilişkili ölüm vardı. 1 Ağustos 2021 ile 31 Temmuz 2022 arasında (Delta ve Omicron varyantlarının ortaya çıkması sırasında), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuklar (0 ila 19 yaş arası) arasında COVID-19 için kaba ölüm oranı genel olarak 100.000'de 1,0 idi; Kaba ölüm hızı, 1 yaşından küçüklerde (100.000'de 4,3) ve 15 ila 19 yaşındakilerde (100.000'de 1,8) diğer yaş gruplarına göre (100.000'de 0,4 ila 0,6) daha yüksekti (80).

Çocuklarda COVID-19'a bağlı ölümlerde ırk ve etnik kökene bağlı farklılıklar gözlenmekte idi. Bu farklılığın sebebi olarak çoğunlukla sosyoekonomik

durum ön plana çıkmaktadır. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış oranları, Hispanik olmayan Amerikan Kızılderili/Alaska yerlisi çocuklar, Hispanik olmayan siyah çocuklar ve Hispanik/Latin çocuklar arasında, 18 yaşından küçük Hispanik olmayan Beyaz çocuklara göre 2,2 ila 2,5 kat daha fazlaydı (79).

Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'dan 2019'un sonunda ilk vaka raporlarından bu yana tüm kıtalarda vakalar bildirildi. Küresel olarak 500 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir. Bununla birlikte, akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden bildirilen vaka sayıları COVID-19 geçiren hastaların çok azı tespit edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans araştırmaları, potansiyel yanlış pozitifler veya negatifler hesaba katıldıktan sonra seropozitifliğin yansıttığı şekliyle önceden SARS-CoV-2' ye maruz kalma oranının, bildirilen vaka sayılarının yaklaşık 10 katı veya daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kasım 2021'e kadar 3 milyardan fazla kişinin ya da Dünya nüfusunun %44'ünün SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu tahmin ediliyor. Toplam vakaların yaklaşık üçte birinin Güney Asya'da (Hindistan dahil) meydana geldiği tahmin ediliyor (81).

Altta yatan ek hastalığı olan çocuklar (immün yetmezlik, kronik pulmoner hastalıklar, konjenital kalp hastalıkları, diyabet, obezite vb.), ek hastalığı olmayanlara göre ciddi COVID-19 hastalığı geçirme açısından daha çok risk altındadır. Ancak SARS-CoV-2'ye bağlı ciddi hastalık çocuklarda sınırlıdır. Altta yatan birden fazla ek hastalığın olması SARS-CoV-2'ye bağlı ciddi hastalık riskini artırmaktadır (82).

SARS-CoV-2 ile ilişkili hastalık nedeniyle yoğun bakım ünitelerine kabul edilen çocukların ve çocuklarda SARS-CoV-2 ile ilişkili ölümlerin vaka serilerinin yer aldığı çok merkezli çalışmalarda, çoğu hastanın bir veya daha fazla altta yatan hastalığı vardır. Altta yatan en yaygın hastalıklar arasında kronik akciğer hastalığı, obezite, nöro gelişimsel bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır (82).

Bazı vaka serilerinde şiddetli COVID-19 hastalığı olan çocuklarda altta yatan nedenlerden birisi de immünsüpresif hasta grubunu oluştursa da immünsüpresif

hastalar ile ciddi COVID-19 hastalığı arasında istatistiksel bir ilişki kurulamamıştır. Hatta bazı araştırmalarda immünsüpresif ilaç (böbrek hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, romatizmal hastalıklar gibi hastalıklar nedeniyle) kullanan hastalar COVID-19 hastalığını daha hafif geçirmiştir (83). Buna karşın romatizmal hastalığı olan sekiz çocuğu içeren başka bir çalışmada, aktif hastalık ve glukokortikoid kullanımı şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (84).

Çocukluk çağı malignitesi olan çocuklar COVID-19 hastalığını daha ağır geçirmektedir. 1500 hastayı içeren kanserli çocuklarda yapılan bir çalışmada COVID-19 geçiren çocukların %20'sinde ciddi veya kritik COVID-19 hastalığı vardı ve ölüm oranı %4 idi. Bu oran genel pediatrik popülasyona göre daha yüksekti. Kanserli çocuklar arasında ciddi hastalık; yoğun kemoterapi, nötropeni, lenfopeni, komorbidite ve koenfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (85).

SARS CoV-2 bulaşı, semptomların ortaya çıkmasından önce başlar ve hastalığın erken döneminde en yüksek seviyeye ulaşır; sonraki günlerde bulaş riski azalır. 10 günlük hastalıktan sonra bulaş özellikle ciddi olmayan enfeksiyonu olan bağışıklığı yeterli hastalarda olası değildir. Enfekte bireylerin üst solunum yolu örneklerinden viral RNA düzeylerinin en yüksek olduğu ve enfeksiyöz virüsün büyük olasılıkla saptanabilir olduğu, enfeksiyonun ilk yedi ila 10 günü içinde bulaşıcı olma olasılığı daha yüksektir. Çin'de yapılan bir çalışmada bulaşıcılık semptomlar başlamadan iki gün önce ve bir gün sonra zirve yaptığı, yedi gün içinde azaldığı tespit edilmiştir (86). Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada ise semptomlar başladıktan 6 gün sonra indeks vaka ile karşılaşan 850 tane temaslı bireyde kanıtlanmış bir enfeksiyon tespit edilmedi (87).

Omicron varyantı ortaya çıktıktan sonra bulaşıcılığın altı günden uzun sürebileceğine dair veriler mevcuttur. Bununla birlikte, enfeksiyöz Omicron virüsünün nazal örneklerde tespit edilebildiği medyan süre tanıdan sonraki üç ila beş gün arasında değişmekteydi ve enfeksiyöz virüs nadiren semptomların başlamasından 10 gün sonra tespit edildi. Bu da bu süreden sonra bulaşın Omicron ile olası olmadığını düşündürmektedir (88).

SARS-CoV-2 viral ribonükleik asid (RNA) bulaş süresi değişkendir; yaş ve hastalığın şiddeti ile artabilir. Literatürde yapılan farklı çalışmalarda solunum örneklerinde toplanan medyan viral RNA saptama süresi, semptomların başlamasından sonra 18 gündü. Bazı bireylerde ilk enfeksiyondan birkaç ay sonra solunum yollarında viral RNA saptanmıştır. Bununla birlikte viral RNA saptanması bulaştırıcılığın olduğu anlamına gelmemektedir. Bütün bu çalışmaların ışığında bulaşıcılığın olası olmadığı bir viral RNA seviyesi olduğunu düşündürmektedir. Hafif COVID-19'lu dokuz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, viral RNA düzeyi <106 kopya/mL olduğunda solunum yolu örneklerinden bulaşıcı virüs tespit edilmemiştir. Diğer çalışmalarda, enfeksiyöz virüs yalnızca yüksek konsantrasyonlarda viral RNA içeren solunum örneklerinde tespit edilmiştir. Hastalığın başlamasından 10 gün sonra üst solunum yolu örneklerinden enfeksiyöz virüs izolasyonu, ciddi olmayan enfeksiyonu olan ve semptomları düzelen hastalarda nadiren belgelenmiştir (89). Bazı çalışmalarda bağışıklığı baskılanmış hastalarda semptomların başlamasından birkaç ay sonra solunum örneklerinden enfeksiyöz virüsün izolasyonu tanımlanmıştır (90). Dışkı örneklerinde virüsün uzun süreli yayıldığı bildirilmiştir (91).

Kişiden Kişie Bulaş

Doğrudan kişiden kişie solunum yoluyla bulaş SARS-CoV-2 için birincil bulaş yoludur. Esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas yoluyla (yani, yaklaşık olarak altı fit veya iki metre içinde) meydana geldiği düşünülmektedir. Enfeksiyonlu bir kişinin öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında solunum salgılarına salınan virüsün solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde virüs başka bir kişie bulaşabilir. Bir kişinin elleri bu salgılarla kontamine olduğunda veya kontamine yüzeylere dokunarak ve ardından gözlerine, burnuna veya ağzına dokunduğunda da enfeksiyon oluşabilir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaş yolu olduğu düşünülmemektedir (92).

SARS CoV-2 hava yoluyla daha uzun mesafelere bulaşabilir (zaman ve mesafe içinde havada kalan parçacıkların solunması yoluyla) ancak bu bulaş şeklinin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir. Özellikle kapalı ve iyi havalanmayan alanlarda (restoran, otobüs vb.) yapılan çalışmalarda daha uzak

mesafelere bulaşlar olduğu vurgulanmıştır. COVID-19 aktif enfeksiyonu olan kişilerin yaşadığı binalardaki havalandırma sistemlerinde ve odalardan alınan örneklerde viral RNA tespit edilmiştir. Sağlık hizmetlerinin verildiği ortamlarda havada ve yüzey örneklerinde canlı virüs nadiren tespit edilmiştir. Sadece temas ve damlacık önlemlerini kullanırken teşhis edilmemiş enfeksiyonlu hastalara maruz kalan sağlık çalışanlarıyla yapılan bazı çalışmalarda hava yoluyla bulaş önlemleri olmamasına rağmen hiçbir ikincil enfeksiyon tanımlanmamıştır. Ev içinde eşler en yüksek ikincil enfeksiyon oranlarına sahiptir. Ayrıca ikincil bulaş kişisel koruyucu ekipmanın kullanılmadığı sağlık bakım ortamlarında, yolcu gemilerinde, evsizlerin yaşadığı yerlerde, hapishanelerde, üniversite yurtlarında ve gıda işleme tesisleri gibi toplu yaşanan yerlerde daha çok görülmüştür (93,94).

Bulaş oranları ev ve toplu yaşanan yerlerde yüksek olmasına rağmen, sosyal ortamlarda ya da iş yemekleri gibi kısa süreli toplu yaşanan yerlerde de bulaş riskinin yüksek olabileceği yapılan çalışmalar ile vurgulanmıştır. Mart 2020 yılında yapılan bir çalışmada Illinois eyaletindeki bir vaka kümesinin epidemiyolojik analizi toplu yemeklerin tüketildiği, kucaklaşmaların yapıldığı ve daha sonra bireylerin birbirleri ile uzun süre yüz yüze görüşmelerin yapıldığı iki aile toplantısı yoluyla bulaş olasılığının arttığı tespit edildi. Bu tür ortamlarda maske takmak ve sosyal mesafeye uymanın zor olması nedeniyle bulaş riskinin arttığı düşünülmektedir (95). Başka bir çalışmada bir koro grubu arasındaki bir salgında semptomatik bir indeks vaka ile bir uygulama oturumuna katılan 61 üye arasında 33 doğrulanmış ve 20 olası vaka tespit edilmiştir (96).

COVID-19'lu bir bireyle seyahat etmek de yüksek riskli bir maruziyettir. Çünkü genellikle uzun süreli yakın temas kurulmaktadır. Kasım 2020 yılında yapılan bir çalışmada, 10 saatlik bir uçuş sırasında indeks vakayla aynı kabini paylaşan yolcular arasında %62'lik bir bulaştırıcılık oranı bildirdi. Enfekte bireylerin neredeyse tamamı (12 kişiden 11'i) indeks vakanın iki metre yakınında oturuyordu (97).

SARS CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik kişilerden de bulaşabilmektedir. Ağustos 2020 yılında Kore'de yapılan bir çalışmada asemptomatik hastaların üst solunum yollarındaki viral RNA'nın seviyeleri semptomatik hastalarinkine benzer

bulunmuştur (98). Asemptomatik olan bir kişiden bulaş riski, semptomatik olan bir kişiye göre daha azdır. Aralık 2020 yılında Singapur'da yapılan bir çalışmada 628 COVID-19 vakası ve 3790 yakın temasının analizinde semptomatik bir bireyin temaslıları arasında ikincil enfeksiyon riski, asemptomatik bir bireyin temaslılarına kıyasla 3,85 kat daha yüksek bulunmuştur (99).

SARS-CoV-2 dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (100).

Bazı çalışmalarda üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın tespit edilememesine karşın dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA virüsü saptandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bazı çalışmalarda kanalizasyon drenajından aerosol haline gelmesi yoluyla bulaş olasılığı öne sürülmüştür (101). DSÖ'nün yayınladığı rapora göre, fekal-oral yolla bulaş, enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör gibi görünmemektedir (102).

SARS-CoV-2 RNA'sının kanda saptandığı bazı çalışmalar da rapor edilmiştir. Bununla birlikte kan yoluyla bulaş olasılığı (örn. kan ürünleri veya iğne batması yoluyla) düşük görünmektedir. Solunum virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz. SARS-CoV-2, MERS-CoV veya SARS-CoV için transfüzyonla bulaş bildirilmemiştir (103).

SARS-CoV-2'nin mukozal olmayan bölgelerle (ör. deri bütünlüğü bozulmuş cilt) temas yoluyla bulaşabileceğine dair bir kanıt yoktur (104).

SARS CoV-2'nin yüzeylerde ne kadar süre kalabileceği bilinmemektedir. Ancak oda sıcaklığında plastik bir yüzey üzerinde kurutulan virüslerin hayatta kalmasını değerlendiren bir çalışmada SARS-CoV (SARS CoV-2 ile yakından ilişkili bir virüs) içeren bir numunenin altı gün boyunca bulaşıcılığını koruduğu tespit edilmiştir. COVID-19 hastalarının hastane odalarında kullandığı eşyalarda ve yaşadığı yerlerde yoğun SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmiştir. Ancak cansız yüzeylerde viral RNA tespit edilmesi bulaşıcı olduğu anlamına gelmemektedir. Diğer koronavirüslerle ilgili verilere dayanarak yüzeylerde bulunan virüslerin bulaşıcılığı

ortam sıcaklığına, bağıl neme ve kişinin aşılama durumuna göre değişkenlik göstermektedir (105).

Hayvanlardan İnsanlara Bulaş

SARS-CoV-2 enfeksiyonu hayvanlarda hem doğal hem de deneysel ortamlarda tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta insanlara bir hayvan konakçıdan bulaştığı düşünülmekte idi, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaş riski belirsizdir. Hayvanların (evcilleştirilmiş hayvanlar dahil) insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğunu gösteren kesin kanıtlar yoktur. Bazı çalışmalardan bulaşabildiğine dair sonuçlar elde edilmiştir (106).

Çocuklarda Bulaş

Salgının ilk dönemlerinde çocuklara bulaş genellikle ev içindeki erişkin bir indeks vakaya bağlı olduğu tespit edilmiştir. Salgının ilk dönemlerinde okulların kapatılması, sokağa çıkma yasağı gibi çocukların birbirlerine temas etmesini önleyecek katı kurallar mevcut idi. Daha önce yapılan çalışmalarda ev içi temaslı bireylerde ikincil bulaş oranı çocuklarda %4-57 arasında değişmektedir. Ekim 2020 ile Haziran 2021 yılları arasında 87 klinik çalışmanın verileri kullanılarak yapılan bir meta analiz çalışmasında hane halkı içinde pediatrik hastalarda bulaş oranı %18 iken yetişkin hastalarda %30 olarak tespit edilmiştir (107). Okulların açık olduğu dönemde öğrenciler arası bulaş, öğretmenlerden ve okul personelinden öğrencilere bulaş bildirilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemlerine (izolasyon/karantina, vaka temas testi, iyileştirilmiş havalandırma, fiziksel mesafe) uyulsa bile çocukların yaygın olarak bulunduğu (okul, çocuk bakım merkezleri gibi) kurumlarda bulaşlar COVID-19 aşısının kullanımının 16 yaş altı çocuklarda onaylanmasından ve daha bulaşıcı varyantlar çıkmasından önce de bildirilmiştir. Daha bulaşıcı varyantların ortaya çıkmasından önce halk sağlığı önlemleri sayesinde Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkelerde ilk ve orta öğretim başladıktan sonra nispeten daha az salgın bildirimi yapılmıştır (108).

Vertikal Bulaş

COVID-19'a bağı konjenital enfeksiyon annedeki enfeksiyonların yüzde ikisinden daha azında olduğı bildirilmiştir. Sadece birkaç iyi belgelenmiş olası vertikal bulaş vakası yayınlanmıştır. Aralık 2019-Ağustos 2021 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada kanıtlanmış COVID-19 hastalığı olan 14 anneden 7 tanesinin bebeğinde doğumdan kısa bir süre sonra ya da doğum sırasında enfeksiyon tespit edilmiştir (109).

Enfeksiyonun intrauterin bulaşması tipik olarak hematojen yolla ancak bazen asenden yolla da gerçekleşmektedir. Asenden bulaşın nadir olduğı düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında viremi oranları düşüktür. Ancak nadir olmakla birlikte şiddetli hastalık ve delta varyantı pozitif olan durumlarda viremi daha yüksek bulunmuştur. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada plasentada virüs sadece birkaç vakada tespit edildi. Anne dışkısında SARS-CoV-2 PZR pozitifliği yaygındır. Bu nedenle sezeryanın koruyucu etkisine dair bir kanıt olmamasına rağmen perinenin fekal kontaminasyonu teorik olarak intrapartum bulaşın bir kaynağı olabileceğı düşünülmektedir. Doğum sonrası bulaş anne sütü ile beslenme ile veya daha büyük olasılıkla enfekte bir anneden veya bakıcıdan solunum veya diğer enfeksiyöz sekresyonlar yoluyla olmaktadır (110).

SARS-CoV-2 hücre girişinin, plasentada eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü ve serin proteaz TMPRSS2'ye bağı olduğı düşünülmektedir. Bu maddeler plasentada az sayıda eksprese edilmektedir. Bu durum plasental SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ve fetal bulaşın nadiren ortaya çıkmasını açıklayabilir (111).

Humoral Bağışıklık

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ardından hastaların çoğunda viral spike proteinin reseptör bağlama alanına ve ilişkili nötralize edici aktiviteye karşı saptanabilir serum antikorları gelişir. Bununla birlikte antikor yanıtının büyüklüğü hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir ve hafif enfeksiyonu olan hastalarda saptanabilir nötralize edici antikorlar bulunmayabilir. Nötralize edici antikorlar

ortaya çıktığında genellikle enfeksiyondan birkaç ay sonra azalır ancak çalışmalar 12 aya kadar saptanabilir nötralize edici antikor yanıtı bildirmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda enfeksiyondan sonraki birkaç ay içinde spike proteini reseptör bağlanma bölgesine karşı B lenfosit duyarlılığında artış ve spike proteine özgü plazma hücreleri tanımlanmıştır. Bu bulgular, uzun süreli bağışıklık yanıtı olabileceğini düşündürmektedir. Tespit edilebilir antikorlar ve nötralize edici aktivite, sonraki enfeksiyondan korunma ile ilişkilendirilmiş olsa da bir varyant ile enfeksiyondan sonraki humoral yanıt diğer varyantlara karşı güçlü koruma sağlamaz (112).

Hücresel Bağışıklık

Yapılan çalışmalarda COVID-19'dan iyileşen hastalarda ve COVID-19 aşısı olmuş bireylerde SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücresi yanıtı tanımlandı. Bu da kalıcı bir T hücresi bağışıklık yanıtı olduğunu göstermektedir (112).

2.5.5. Klinik Bulgular

Aseptomatik Enfeksiyon

COVID-19 hastalığı çoğunlukla aseptomatik seyretmektedir. Bu durum daha önce yapılan birçok çalışma ile belgelenmiştir. COVID-19 aşısı yapılmadan önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin %33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmediği tahmin edilmektedir. Şubat 2020 tarihinde Japonya da gemi seyahati yapan yolcular üzerinde yapılan çalışmada COVID-19 tanısı alan hastaların %41'inin aseptomatik olduğu tespit edilmiştir (113). Nisan 2020 yılında Boston'da evsizler barınağında erişkinler ile yapılan bir çalışmada COVID-19 testi pozitif gelen kişilerin %87,8'inin aseptomatik olduğu tespit edilmiştir (114). Amerika'nın Yale New Haven Hastanesinde Nisan 2020 yılında daha önce bilinen COVID-19 tanısı olmayan hastalarda yapılan başka bir çalışma da COVID-19 testi pozitif gelen gebelerin de %73,3'ünün aseptomatik olduğu bildirilmiştir (115). Mayıs-Ekim 2020 tarihleri arasında İspanya'nın Aragon bölgesinde 0-14 yaş arası çocuklar ile yapılan bir çalışmada çocukların %50,32'sinin aseptomatik olduğu anlaşılmıştır (115). Ülkemizde 11 Mart 2023-23 Haziran 2023 tarihleri arasında yapılan

retrospektif bir çalışma da hastaneye başvuran ve COVID-19 tanısı alan 220 çocuktan 55'inde (%25,5) hastalık asemptomatik seyretmiştir (54).

Semptomatik Enfeksiyon

Hastaların semptomları hafif ile ciddi semptomlar arasında geniş bir klinik spektrum ile karşımıza çıkmaktadır. Hastaların çoğunda semptomlar hafiftir. Şubat 2020 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada semptomatik vakaların %81'i hafif semptomlu olarak tespit edildi (116). Ülkemizde 11 Mart 2023-23 Haziran 2023 tarihleri arasında yapılan retrospektif bir çalışma da hastaneye başvuran ve COVID-19 tanısı alan 220 çocuktan 90'ında (%45) hastalık hafif semptomlu seyretmiştir (54).

Çocuklarda semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik bulguları değişkendir ve çeşitli semptomlar ile karşımıza çıkmaktadır. En yaygın görülen semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, burun akıntısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bulantı/kusma, karın ağrısı, ishal, koku veya tat kaybı şeklinde sayılabilir. Semptomların sıklığı yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Çocuk ve ergenlerin %60'tan fazlasında ateş, öksürük ve nefes darlığı en sık görülen semptomlardır. 10 yaş ve üzeri çocuklarda miyalji, boğaz ağrısı ve baş ağrısı daha sık görülürken; daha büyük çocuklarda ise koku ve tat kaybı daha sık tespit edilmiştir (117).

12 aydan küçük SARS-CoV-2 pozitif bebeklerde yukarda belirtilen semptomlara ek olarak beslenme güçlüğü, akut odağı olmayan ateş, invajinasyon, bronşiolit ve apne görülmektedir (118–120).

2020 yılında akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan 12 aydan küçük 232 bebek üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada bebeklerin yaklaşık %55'inde ciddi hastalık vardı (bir veya daha fazla organ sisteminin tutulumu). Ciddi hastalığı olan bebeklerin üçte ikisi daha önce sağlıklıydı. Bu hastaların %13'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duydu (121).

Solunum Yolu Semptomları

Solunum yolu enfeksiyonu semptomları COVID-19 hastalığında yaygın olmasına rağmen spesifik semptomların sıklığı SARS-CoV-2 varyantına göre değişkenlik göstermiştir. Pandeminin ilk günlerinde ateş, titreme ve öksürük çocuklarda ve ergenlerde en sık bildirilen semptomlardı. Delta ve Omicron varyantlarının yaygın olduğu dönemde burun tıkanıklığı, baş ağrısı, hapşırma, boğaz ağrısı ve krup benzeri semptomlar daha yaygın görülmekte idi. Boğaz ağrısı ve koku alma duyusunda değişiklik, Delta'da Omicrona göre daha yaygındı(122).

Gastrointestinal Semptomlar

Gastrointestinal semptomlar solunum semptomları olmadan da ortaya çıkabilmektedir. İshal, kusma ve karın ağrısı çocuklarda bildirilen en yaygın gastrointestinal semptomlardır. Akut kolestaz, pankreatit ve hepatit de rapor edilmiştir (123).

Nörolojik Komplikasyonlar

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda nörolojik bulgular tanımlanmıştır. COVID-19 veya COVID-19 ile ilişkili bir komplikasyon nedeniyle hastaneye yatırılan 15.137 çocuk üzerinde yapılan kesitsel çok merkezli bir çalışmada hastaların yüzde yedisinde bir veya daha fazla nörolojik komplikasyon görüldü. Bunların %3,8'inde febril konvülsiyon, %2,3'ünde afebril konvülsiyon ve %2,2'sinde ensefalopati vardı. Daha nadir olarak beyin apsesi, bakteriyel menenjit ve serebral enfarktüs görüldü (124). Diğer çalışmalarda bildirilen nörolojik komplikasyonlar arasında merkezi sinir sistemi infarktüsü, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, Guillain-Barré sendromu, akut fulminan serebral ödem, baş ağrısı, güçsüzlük, anozmi, tat kaybı ve deliryum yer almaktadır (125). SARS-CoV-2 pozitif olan ateşli çocuklarda nöbetlerin Omicron varyantında önceki varyantlara göre daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (126). Ülkemizde 11 Mart 2020-30 Ocak 2021 tarihleri arasında Dilber ve arkadaşları tarafından Trabzon'da tek merkezli retrospektif yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 PZR pozitif hastalarda meydana gelen nörolojik komplikasyonlar incelendi. Çalışmaya katılan 382 SARS-CoV-2

PZR testi pozitif hastasının %23'ünde (88 kişi) baş ağrısı, %14,3'ünde (55 kişi) baş dönmesi, %10,2'sinde (39 kişi) koku kaybı, %7,3'ünde (28 kişi) tat duyusu kaybı, %4,7'sinde (18 kişi) nöbet ve %3,9'unda (15 kişi) vertigo meydana geldi. Yine aynı çalışmada SARS-CoV-2 PZR testi pozitif hastane yatış gerektiren hastalarda nörolojik komplikasyonlara bakıldı. 34 hastanın hastane yatış ihtiyacı oldu. Bu hastaların %52,9'unda (18 kişi) nöbet, %38,2'sinde (13 kişi) baş ağrısı ve %8,8'inde (3 kişi) baş dönmesi meydana geldi (127).

Cilt Bulguları

Cilt bulguları daha nadir görülmektedir. Başlıca görülen bulgular makülopapüler, ürtikeryal, veziküler karakterdeki deri döküntüleri, geçici livedo reticularis ve akral soyulma olarak tespit edilmiştir (128).

Kardiyovasküler Anormallikler

Küçük vaka serilerinde kardiyovasküler anormallikler (örn. kalp yetmezliği, aritmiler, miyokardit, perikardit, kardiyogenik şok, pulmoner emboli, ST elevasyonu, miyokard enfarktüsü) rapor edilmiştir. COVID-19 artmış miyokardit riskiyle ilişkili bulunmuştur (129,130).

Böbrek Fonksiyon Bozuklukları

Ağır hasta çocuklarda ve çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromu (MIS-C) olanlarda böbrek fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilmektedir. SARS-CoV-2 PZR pozitif çocuklarda akut böbrek hasarı (ABH) insidansı çalışma popülasyonuna, ABH tanımına ve coğrafi konuma göre değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile yoğun bakım ünitelerine kabul edilen 2546 çocuğun (<21 yaş) retrospektif bir analizinde %10,8'inde ABH tespit edilmiştir (131).

2.5.6. Laboratuvar Bulguları

Semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocuklarda laboratuvar bulguları değişkendir. En sık görülen laboratuvar bulguları C-reaktif protein (CRP)

ve sedimentasyon artışı, LDH yüksekliği, ferritin yüksekliği, lenfopeni, lökositoz, kreatin yükselmesi şeklindedir (51).

Lenfosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı, CRP, troponin T, D-dimer, LDH, prokalsitonin, IL-6 ve ferritin dahil olmak üzere çeşitli biyobelirteçler COVID-19 için hastalık teşhisinde tanımlayıcı belirteçler olmasalar da hastalığın prognozunu ve mortalitesini öngörmek açısından önemlidir. Bu laboratuvar testleri hastaların izlemi sırasında gelişebilecek komplikasyonları öngörmek ve tedavi kararlarına rehberlik etme konusunda önemli bir rol oynamaktadır (51).

2.5.7. Görüntüleme Bulguları

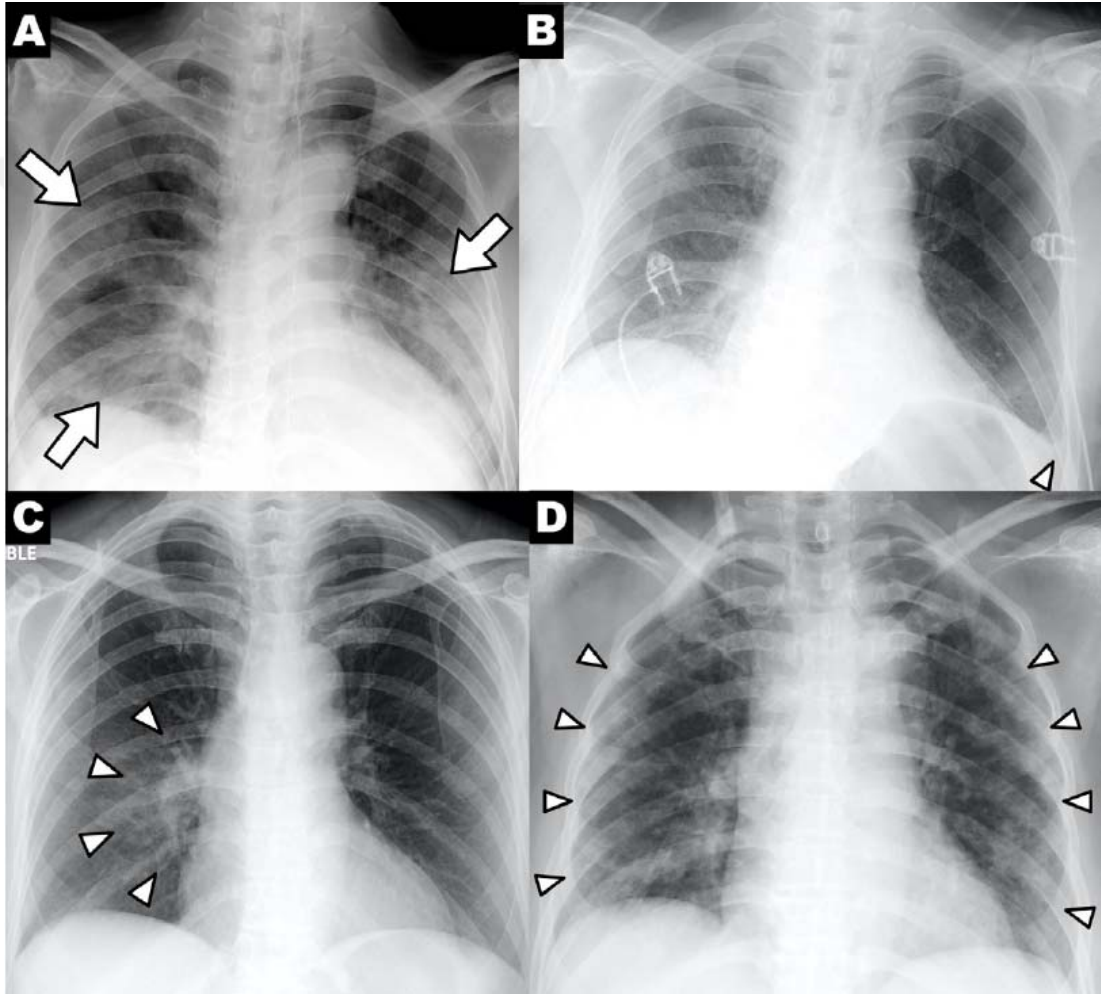
COVID-19'da görüntüleme yöntemlerine karar vermeden önce birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle hastalığın bulaşıcılığının yüksek olması nedeniyle radyoloji bölümü bulaş riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. İkincisi muayene ve muayene sonrası çevre temizliği maliyet gerektirmektedir. Üçüncüsü ise hastanın maruz kalacağı radyasyondur. Özellikle çocuk yaş grubunda radyasyon daha da önem kazanmaktadır. Radyolojik inceleme seçiminde dikkat edilmesi gereken en önemli faktör hastanın kliniğidir. COVID-19 hastalığının toraks radyolojik görüntüleme bulguları diğer birçok viral pnömoni ve inflamatuvar hastalıkla benzerdir. Bu nedenle klinik şüphenin yüksek olması ve radyolojik bulgularla desteklenmesi gerekir (132).

COVID-19 hastalarında görüntüleme yöntemi olarak direkt grafi, BT ve ultrason kullanılmaktadır. Görüntüleme bulguları değişkenlik gösterir ve semptomlar başlamadan önce de ortaya çıkabilir. Laboratuvarca doğrulanmış COVID-19 hastası 3670 çocuğun görüntülemesini içeren bir çalışmada hastaların %44'ünün PA AC grafisi veya BT'sinde anormallikler vardı (51,132).

Direkt Grafi

COVID-19 hastalığının erken döneminde ya da hafif hastalıkta akciğer grafileri normal olabilir. Direkt grafinin duyarlılığı %30-40 civarındadır. COVID-19 hastalığının progresyonunun takibinde daha etkili bir yöntemdir. Hong Kong'da belgelenen COVID-19 tanılı 64 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada,

%20'sinin hastalık sırasında çekilen PA AC grafisi normal olarak saptandı. Yaygın olarak görülen PA AC grafi bulguları bilateral periferik ve bazallerde görülen konsolidasyon alanları ve buzlu cam dansiteleri, plevral efüzyon, perihiler dolgunluk görülebilmektedir (Şekil 12). COVID-19 hastalığında nadir olmasına rağmen pnömotoraks tanımlanmıştır. İspanya genelinde acil servislerde değerlendirilen 70.000'den fazla COVID-19 hastasının retrospektif incelemesinde, 40 hastada (%0,56) spontan pnömotoraks gösterildi (133).



Şekil 12: COVID-19 Tanılı Hastanın PA AC Grafi Bulguları

A: Yama tarzında konsolidasyon alanları

B: Plevral efüzyon

C: Perihiler dolgunluk

D: Periferik opasite artışı

Bilgisayarlı Tomografi

COVID-19 pandemisi sırasında toraksa yönelik BT tanıda ve tedavi izleminde sıklıkla kullanılan bir araç olmuştur, ancak pediatrik hastalarda ilk tanısal test olarak BT önerilmemektedir. Örneğin, kliniği hafif olan pediatri hastaları, belirtileri sadece ateş veya öksürük olanların öncelikle PZR ile test edilmesi gerekmektedir. Testin pozitif çıkması durumunda klinikte kötüleşme veya klinik iyileşmenin yetersiz olması durumunda ya da malignite, immün yetmezlik, diyabet, kalp hastalığı gibi altta yatan hastalıkların varlığında ayırıcı tanı için BT yapılabilir. Orta veya ağır kliniği olan çocuklarda ilk tanı testi PZR olmalı ancak PA AC grafisi mutlaka çekilmelidir. BT akciğer tutulumunun derecesini göstermek için klinik takipte kullanılabilir. PZR negatifliği veya BT görüntülerinde hastalık şüphesinin devam etmesi, test tekrarına yol açması durumunda diğer ayırıcı tanıların yapılmasında kullanılabilir. Ancak radyasyonun zararlı etkileri göz önüne alındığında takip görüntüleme BT yerine PA AC grafisi daha uygun bir yaklaşımdır(134). Radyoloji uzman veya derneklerinin görüşü, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda BT'nin primer tanı veya tarama aracı olarak kullanılmaması yönündedir. Bazı çalışmalarda radyolojik bulgular tanısal olarak değerlendirilmesine rağmen hastalığın tanı ölçütleri arasında BT bulguları yer almamaktadır. Bin on dört COVID-19 olası olgunun değerlendirildiği çalışmada BT'nin COVID-19 tanısında duyarlılığı %97, özgüllüğü %25, pozitif prediktif değeri %65 ve negatif prediktif değeri %83 olarak bildirilmiştir (135).

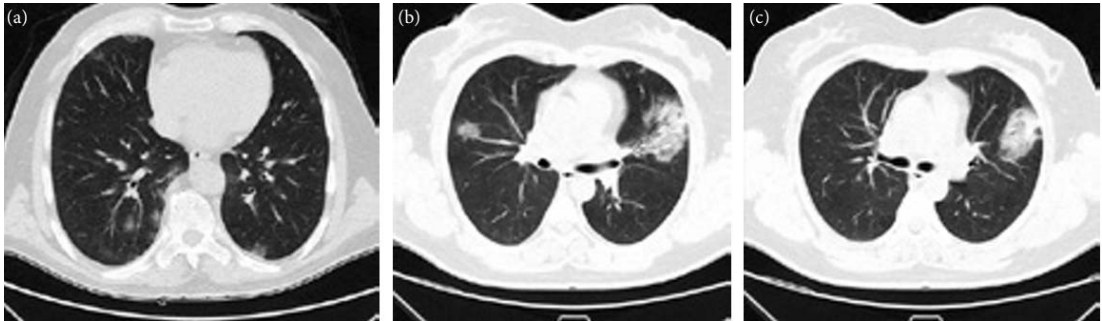
Toraks görüntüleme bulguları hastalığın şiddetine göre ve hastalık seyri boyunca farklılık göstermektedir. Görüntüleme bulguları, erken, ilerleme, tepe ve iyileşme evresi olarak dört faza ayrılır. Hastalık ilerledikçe lezyonların dansitesi ve bilateral olma eğilimi artar ve akciğerin üst kesimlerine doğru ilerler (135);

- Erken evre (semptomların başlangıcından itibaren 0-4. günler) buzlu cam dansiteleri genellikle subplevral ve alt loblarda görülür. Bazı hastalarda bu dönemde BT normal olabilir.
- İlerleme evresi (5-8.günler) lezyonlar bilateral olur ve multilober tutulum gözlenir, buzlu cam dansiteleri yaygınlaşır ve konsolidasyon eklenir.

- Tepe (Zirve) evresi (10-13. günler) konsolidasyon yoğunluğu artar.
- İyileşme evresi (≥ 14 gün) buzlu cam dansiteleri ve pulmoner konsolidasyonlar geriler ve lezyonlar fibrozis ile iyileşir.

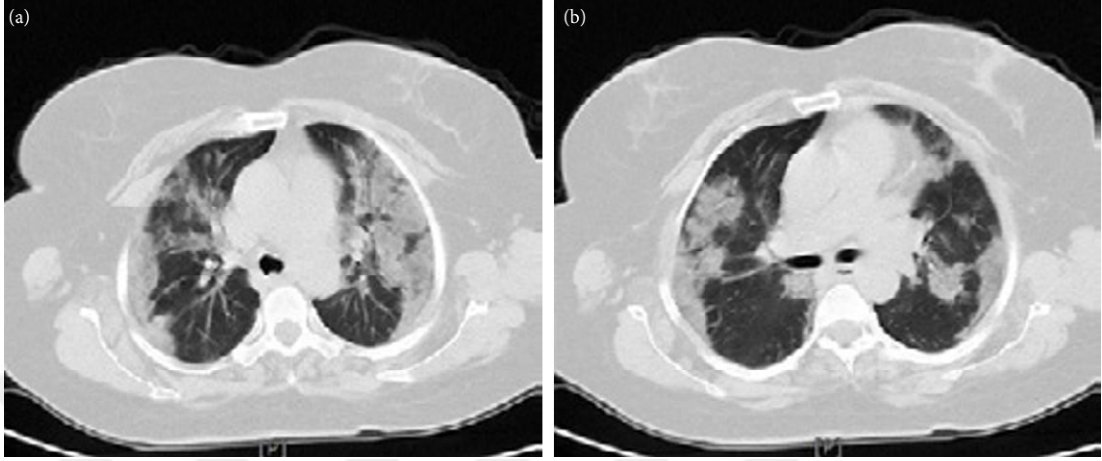
Mediastinal lenfadenopati (%4-8) ve plevral efüzyon (%5) nadiren bildirilmiştir. Ağır COVID-19 olgularında lineer opasite, kaldırım taşı paterni, bronşial duvar kalınlaşması, perikardiyal efüzyon, mediastinal lenfadenopati daha sık görülür (135).

Çocuklarda COVID-19 pnömonisinin tomografi bulgularına ait veriler oldukça sınırlıdır. Genel olarak erişkinlerle karşılaştırıldığında bulguların benzer, fakat daha hafif olduğu bildirilmektedir. SARS-CoV-2 tanılı 171 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, yapılan toraks BT incelemelerinde %32,7 buzlu cam dansitesi, %18,7 lokal yama tarzı infiltrasyonlar, %12,3 bilateral yama tarzı infiltrasyon, %1,2 interstisyel tutulum bulguları görülmüştür. COVID-19 enfeksiyonlu 20 çocukta, toraks BT bulgularında %20 normal, %30 unilateral ve %50 bilateral pulmoner tutulum bildirilmiştir. Bu olguların %60'ında buzlu cam dansiteleri ve %50'sinde halo bulgusunun eşlik ettiği konsolidasyon, %15'inde küçük nodüller, %20'sinde retiküler infiltrasyon saptanmıştır. Hiçbir hastada LAP ve plevral effüzyon görülmemiştir. Yetişkinlerden farklı olarak çocuklarda koinfeksiyonun sık olduğu (%40) ve halo ile çevrili konsolidasyon bulgusunun pediatrik hastalar için tipik olduğu belirtilmiştir. COVID 19 tanılı bazı hastaların toraks BT bulguları Şekil 13 ve Şekil 14'te gösterilmiştir (135).



Şekil 13: COVID-19 Tanılı Hastanın Toraks BT Bulguları

Şekil: (a) Toraks bilgisayarlı tomografide bilateral bazallerde ve posteriorda yerleşmiş buzlu cam dansiteleri (b, c) Toraks bilgisayarlı tomografide bilateral yerleşimli buzlu cam dansiteleri



Şekil 14: COVID-19 Tanılı Hastanın Toraks BT Bulguları

Şekil: (a, b) Toraks bilgisayarlı tomografisinde multifokal, segmental, yamalı tarzda, daha çok alt lob ve periferik yerleşimli, irregüler sınırlı konsolidasyon alanları

Laboratuvarca doğrulanmış COVID-19 hastası olan ve toraks BT görüntülemesi yapılan 1026 çocuğun katıldığı bir meta-analizde hastaların %36'sında normal BT bulguları ve %28'inin BT'sinde bilateral infiltrasyonlar vardı. Buzlu cam dansiteleri (%37), konsolidasyon alanları ve pnömonik infiltrasyonlar (%22) en yaygın BT bulguları idi (136). Tek bir kurumdan yapılan küçük, retrospektif bir çalışmada, çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromu (MIS-C) olan 11 çocuktan 9'unda plevral efüzyon görülürken, MIS-C olmayan COVID-19'lu 16 çocuğun hiçbirinde plevral efüzyon görülmedi (137).

Ultrasonografi

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan sekiz İtalyan çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada akciğer ultrasonografisindeki bulgular arasında subplevral konsolidasyonlar ve tek tek veya birleşik B çizgileri yer alıyordu. Bu bulgular sekiz hastanın yedisindeki radyografik bulgularla uyumluydu. Bunlar COVID-19'lu yetişkin hastalardaki bulgulara benzerdir (132).

2.5.8. Tanı

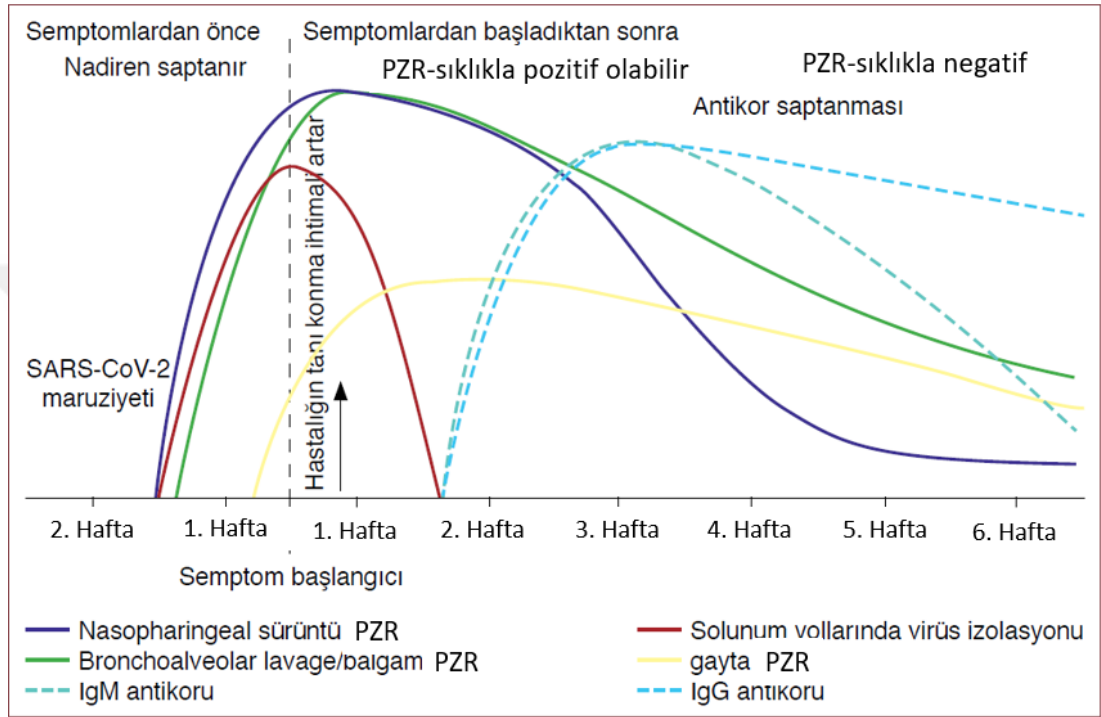
SARS-CoV-2 ile solunum sisteminin diğer viral enfeksiyonlarının semptomları benzer olması nedeniyle COVID-19 tanısı için laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Virüsü tanımlamaya yönelik spesifik tanısal yöntemler başlıca; viral RNA'nın izolasyonuna dayanan "moleküler incelemeler" ve antikör veya antijen tespitine dayanan "immünolojik testler" olarak sınıflandırılabilir (138).

Viral RNA'yı tanımlamaya yönelik moleküler testler; Nükleik Asit Amplifikasyon Testleridir (NAAT). NAAT'lar virüse özgül RNA'nın saptanması esasına dayanır. DSÖ viral genomda en az iki farklı spesifik gen bölgesindeki hedefleri tarayan NAAT'ları önermektedir (138).

COVID-19'un tanısında en sık kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen test ise solunum yolu sekresyonlarından viral RNA'nın izole edilmesine dayanan gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testidir. RT-PZR, viral genom revers transkriptaz ile DNA'ya çevrilerek örnekte spesifik DNA izi araştırılır. Diğer bir yöntem olan yüksek verimli (high-throughput) sekanslamadır, ancak RT-PZR'ye göre daha pahalı ve ekipman yatırımı gerektirmesi nedeniyle yaygın kullanımı sınırlıdır (138).

Hastalığın başlangıcında virüsler, özellikle üst solunum yollarında yerleştiği için sıklıkla nazofarengeal sürüntü örnekleri tanıda değerlidir. Hastalık ilerledikçe üst solunum yollarındaki viral yük azalarak, alt solunum yollarında viral yükün arttığı gösterilmiştir. Bu dönemde nazofarengeal örneklerin yanı sıra tükürük, balgam, bronş aspirasyonu ve bronkoalveoler lavaj gibi alt solunum yolu örneklerinde, virüs izole edilebilir. RT-PZR için alınan sürüntü örnekleri; tercihen 2–8°C'de saklanarak laboratuvara ulaştırılmalıdır. RT-PZR ile düşük düzey viral RNA'yı dahi saptayabilmesine rağmen, duyarlılığı ve özgüllüğü alım tekniğine, materyallerin saklanma koşullarına ve test merkezi deneyimi ve koşullarına göre değişebilmektedir. RT-PZR ile klinik örneklerin duyarlılıkları nazal sürüntüde %63, farengeal sürüntüde %32, feçeste %48, balgamda %72–75 ve bronkoalveoler lavajda %93–95 olarak bildirilmiştir. RT-PZR'nin özgüllüğü %90-95 arasında değişmektedir. Yanlış negatif sonuçlar, yetersiz örnek alınması, örneklerin yanlış

yerde toplanması, hatalı depolama ya da transfer gibi birçok nedene bağlı oluşabilir. Yalancı negatiflik çalışmalarda %5–40 arasında bildirilmiştir. Özellikle yüksek klinik riskli hastalarda negatifliğin NAAT ya da seroloji ile doğrulanması önerilmektedir. SARS-CoV-2 PZR pozitif hastada tanısal testlerin seyri Şekil 15’de gösterilmiştir (138).

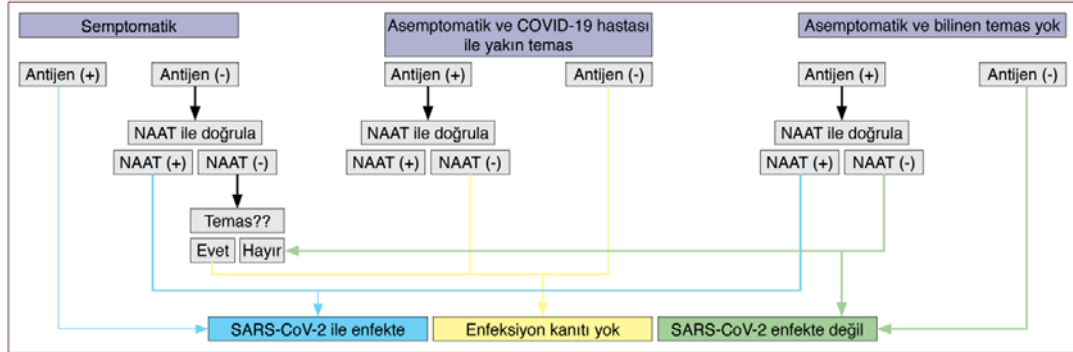


Şekil 15: SARS-CoV-2 PZR Pozitif Hastada Tanısal Testlerin Seyri

Serolojik Testler – Antijen Testleri

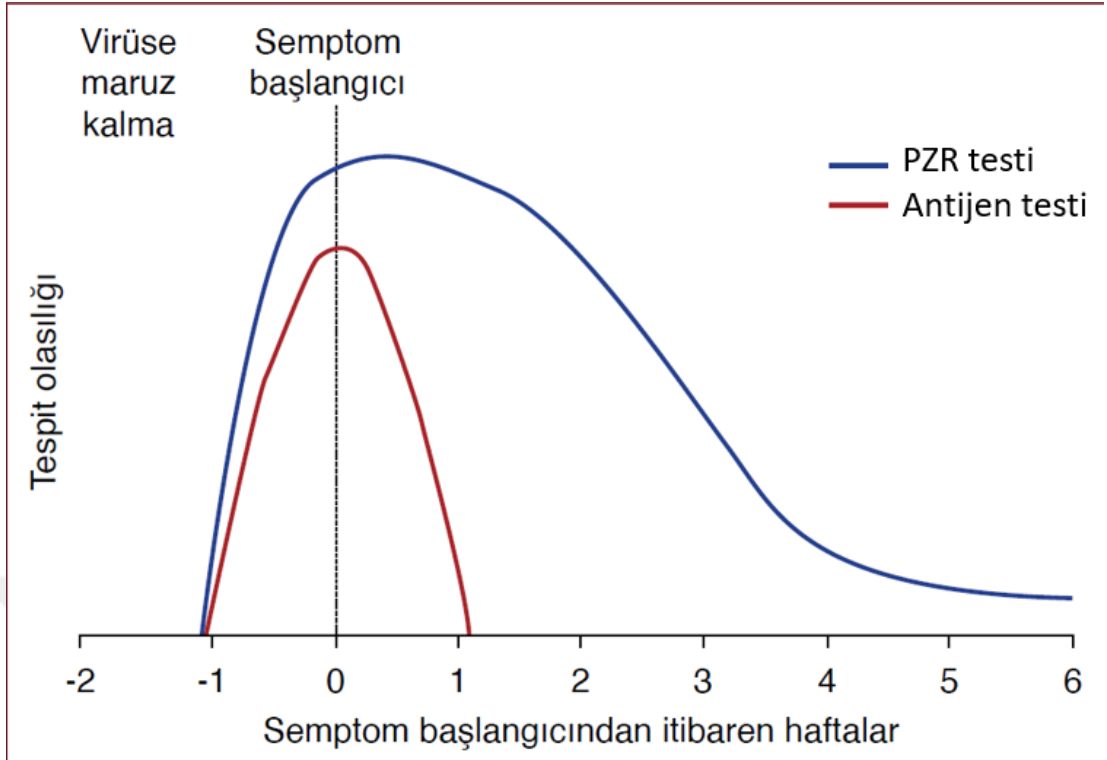
Antijen testleri immünassay yöntemleri ile akut enfeksiyonu gösteren viral antijen varlığını gösterir. Hızlı tanı kitleri şeklinde hızlı ve kolay kullanım avantajı sağlar, evde de yapılabilir. Temaslı ve asemptomatik geniş kitle taramalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Semptomların başlamasından itibaren erken dönemde de tanıda yararlıdır. En yüksek duyarlılığa semptomların önceki ve sonraki beş veya yedinci gününde ulaşılır. Bu nedenle antijen testlerinin negatifliği hastalığı dışlamaz, pozitifliği tanı koydurur. Duyarlılıkları NAAT testlerine göre daha düşüktür ve kullanılan kitin özelliğine göre değişmekle beraber duyarlılıkları %60,5 ve özgüllükleri %99,5 civarında bildirilmiştir. Yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen

semptomatik hastalarda yalancı negatiflik açısından NAAT ile doğrulanmalıdır. SARS-CoV-2 antijen testi algoritması Şekil 16’da gösterilmiştir (138).



Şekil 16: SARS-CoV-2 Antijen Testi Algoritması

Semptomlar başlamadan önce her iki test de (RT-PZR ve antijen testleri) pozitifleşir. Antijen testleri semptomlar başladıktan sonra hızla düşerken, RT-PZR bir aya kadar pozitif kalabilir (139). Şüpheli hastalarda tekrarlanan testler tanı oranını artırabilir. Li ve arkadaşlarının 610 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, ilk testleri negatif olan hastaların, ikinci testlerinde 48 kişi (%12,5) pozitiflik, üçüncü testlerinde 7 kişi (%1,8) pozitiflik, dördüncü testte %1 pozitiflik, beşinci testte ise %0,3 pozitiflik saptanmıştır. Genel yaklaşım olarak üçten fazla test yapılması önerilmemiştir. SARS-CoV-2 semptomlarının başlangıcı ile antijen testleri arasındaki ilişki Şekil 17’de gösterilmiştir (140).

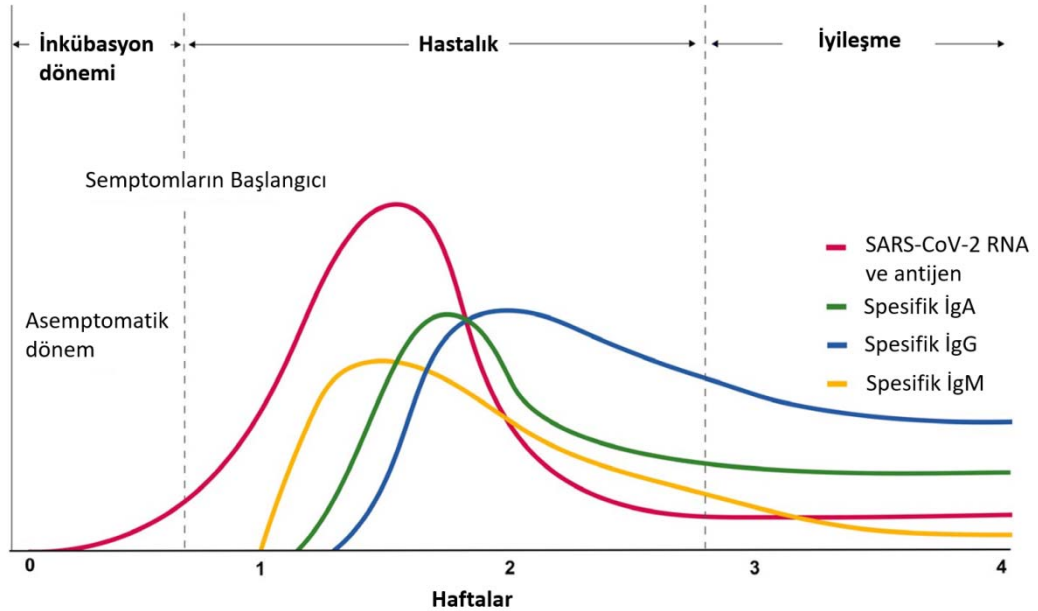


Şekil 17: SARS-CoV-2 Semptomlarının Başlangıcı ile Antijen Testleri Arasındaki İlişkisi

Serolojik Testler-Antikor Testleri

SARS-CoV-2'ye karşı olan antikorların tespit edilmesi olgunun daha önceden enfeksiyonu geçirdiğini gösterir. Serolojik yöntemler ile serum veya plazma örneklerinde SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş olan IgM, IgA, IgG tipi spesifik antikorların veya total antikorların varlığı araştırılabilir. Enfeksiyona karşı antikor yanıtının oluşması, konakçı immünitesi ile doğrudan ilintili olup hastanın yaşı, hastalığın şiddeti, immünsüpresif ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıklar gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Hastaların çoğunda ilk antikor yanıtının semptomların başlamasından 7-11 gün sonra geliştiği gösterilmekle birlikte bu süre değişebilmektedir. IgM tipi antikorların önce oluştuğu ve sıklıkla yedinci haftaya doğru kaybolduğu, IgG tipi antikorların ise IgM ile eş zamanlı veya IgM'yi takiben oluşmaya başladığı ve daha uzun süreler serumda saptanabildiği gösterilmiştir. IgA, çoğunlukla IgM ile yükselmeye başlamakta ancak IgM'den daha uzun süre serumda tespit edilebilmektedir. IgG genelde semptomların başlamasından 14 günden sonra pozitifleşir. Bu nedenle akut dönemde tanıya katkısı düşüktür. Antikor yanıtındaki bu doğal gecikmenin bir sonucu olarak rutin klinik pratikte akut enfeksiyon tanısında

antikor testlerinin kullanımı önerilmemektedir. Antikor testlerinde akut evrede negatif sonuç elde edilmesi SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dışlamaz. Akut enfeksiyon şüphesi durumunda hastalığın ilk haftasında sadece PZR testlerinin veya belli koşullar altında antijen testlerinin kullanılması daha doğru bir yaklaşımdır. Yüksek özgüllük ancak göreceli düşük pozitif prediktif değer nedeniyle sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. Antikor testleri geliştirilirken kullanılan antijenin özellikleri önemlidir ve testlerin analitik duyarlılığı ile özgüllüğü seçilen hedef antijenden büyük ölçüde etkilenir. Koronavirüslerin benzer genetik yapısı nedeniyle çapraz reaksiyon meydana gelmesi olasıdır. Bu yüzden standardizasyon ve güvenilirliğin sağlanması için daha immünojenik ve daha spesifik antijenler (safılaştırılmış rekombinant antijenler) tercih edilmelidir. Bununla birlikte özellikle IgM testlerinde diğer koronavirüslerle olan çapraz reaksiyonlar hastada romatoid faktör veya otoantikorların varlığına bağlı olarak yalancı pozitif sonuçlar görülebilmektedir. Ayrıca hastalığı geçirip iyileşen hastalarda veya aşılama durumunda gelişen immünitenin (IgG yanıtı) süresi ve sonraki enfeksiyonlara karşı koruyuculuğu da henüz tam olarak bilinmemektedir. COVID-19 hastalığında antikor testlerinin haftalara göre seyri Şekil 18’de gösterilmiştir (141).



Şekil 18: COVID-19 Hastalığında Antikor Testlerinin Haftalara Göre Seyri

Koronavirüsler dört yapısal protein içerir; bunlar immüno dominant reseptör bağlayıcı spike (S) proteini, nükleokapsid (N) proteini, zarf (E) proteini ve membran (M) proteinidir. Antikor testlerinde sıklıkla hedef olarak seçilen proteinler, virüse özgü yapısal proteinlerden olan S ve N proteinleridir. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere fonksiyonel olarak iki alt bölüme ayrılır. S2 alt bölgesi membran füzyonunu gerçekleştirirken, S1 alt bölgesi ACE-2 reseptör bağlanma bölgesini (receptor binding domain; RBD) içerir ve kuvvetli bir immünojendir. Bu bölge aynı zamanda virüs nötralizasyonu için de hedef bölgedir. S proteinlerine karşı oluşan antikorların daha özgül, N proteinlerine karşı oluşan antikorların ise daha duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. N proteinin, diğer koronavirüs türleri ile homolojisinin yüksek olması nedeniyle, S proteinine göre daha fazla çapraz reaksiyona neden olabileceği belirtilmektedir. Pandemi sürecinde SARS-CoV-2'ye spesifik antikorların tespiti için farklı firmalar tarafından Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), kemilüminesans immünoassay (CLIA) ve immünokromatografik yöntemleri içeren çok sayıda ticari kit geliştirilmiştir (142). Antikor testlerinin moleküler yöntemlere göre kullanım kolaylığı, daha kısa sürede sonuç alınabilme, kolay ulaşılabilirlik ve yaygın kullanılabilme gibi birtakım avantajları bulunmaktadır. Ancak özellikle hastalığın erken evresinde doğruluk, duyarlılık ve özgüllükleri moleküler yöntemlere göre daha düşüktür. Hızla piyasaya sürülen bu antikor saptayan ticari kitlerin tanısıl performansını değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır (141).

Bu çalışmaların çoğunda IgG tipi antikorları saptayan testlerin IgM ve IgA testlerine göre daha güvenilir olduğu, kantitatif analiz yapan yöntemlerin kalitatif yöntemlere (immünokromatografik testler) tercih edilmesinin daha uygun olacağı raporlanmıştır. Özellikle standardize edilmiş prosedürler ve otoanalizörler ile çalışılan serolojik yöntemlerin kullanılması, daha doğru sonuçların alınması açısından önemlidir. Hızlı antikor veya kart testleri olarak da adlandırılan immünokromatografik yöntemlerin, ELISA ve CLIA yöntemlerine göre doğruluk, duyarlılık ve özgüllüklerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Test formatı ve tasarımıadaki farklılıklar nedeni ile antikor testlerinin rutin kullanıma sunulmasından önce laboratuvarlar tarafından verifikasyon çalışmasının yapılması gerekir. Ayrıca sonuçlar değerlendirilirken toplumda seroprevalansın henüz düşük olmasına bağlı

olarak yanlış pozitiflik riskinin olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (141).

Serolojik testler SARS-CoV-2 epidemiyolojisini daha iyi anlamak ve potansiyel olarak gelecekteki hastalık riskini bildirmek için sürveyans araçları olarak kullanılabilir (143). Diğer koronavirüslerden elde edilen kanıtlar hastalık sonrası bağışıklığın 1 ila 2 yıl sürebileceğini göstermektedir; bununla birlikte, şu anda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıt olarak gelişen bağışıklığın süresi ve doğası bilinmemektedir. Ayrıca hastalıktan iyileşen COVID-19 antikör pozitif hastaların ikinci bir enfeksiyondan korunduğuna dair bir kanıt da yoktur (144). Serolojik testler, hangi bireylerin bağışıklık kazandığını ve ne kadar sürdüğünü belirlemek için nükleik asit tespitine yönelik analizlerle paralel bir şekilde kullanılmalıdır. Sık ve geniş ölçekte yapılan serolojik testler, popülasyonun hangi kısmının COVID-19'a bağışık olabileceğini ve hangi bireylerin iş gücüne yeniden katılabileceğini belirlemeye yardımcı olmaktadır (145).

Serolojik testler konakçı yanıt proteinlerini değerlendirmek üzere afinite ligandlarına dayanır [konak immünoglobulin G (IgG), IgM, interlökinler ve diğer konak bileşenleri]. Çoğu IgG / IgM serum testi, insan IgG / IgM için yakalama reaktifleri olarak *Escherichia coli* veya insan embriyonik böbrek (HEK) 293 hücrelerinden toplanan rekombinant viral proteinleri veya peptitleri kullanır. Antijen testleri ise SARS-CoV-2'nin nükleokapsid (N) veya spike (S) proteinlerini, LFA (yanal akış analizi) ve ELISA (enzime bağlı immünosorbent deneyi) testleri yoluyla araştırır. Bu testler nazofaringeal sürüntüler kullanılarak yapılabilir ve tamamlanması bir saatten az sürer (145).

Whitman ve ark. anti SARS-CoV-2 antikörlerini saptamak üzere 10 LFA ve 2 ELISA'yı içeren bir karşılaştırma çalışması gerçekleştirmiştir. SARS-CoV-2 RT-PZR pozitif bireylerden alınan örnekler arasında seropozitiflik yüzdesi zaman aralığıyla artmış ve semptomların başlangıcından 20 gün sonra alınan numunelerde %81,8-100 oranında pozitiflik belirlenmiştir. Zayıf LFA bantları negatif kabul edildiğinde özgüllük daha yüksek bulunmuş, ancak bu duyarlılığı azaltmıştır. Yalnızca IgM tespiti IgG'den daha değişken sonuçlar vermiş ve IgM ile IgG sonuçları birleştirildiğinde en güvenilir verim elde edilmiştir. ELISA ve LFA

arasında %75,7-94,8 arasında uyuma tespit edilmiştir. Tutarlı bir çapraz reaktivite gözlenmemiştir (146).

Mevcut kısıtlılıklarına rağmen antikor testleri, hastalık belirtileri başladıktan sonra doğru zamanda yapılırsa moleküler tetkikleri destekleyici testler olarak kullanılabilir. Yüksek klinik şüpheye rağmen RT-PZR sonuçları negatif çıkan vakalarda antikor testlerinin çalışılması tanıyı destekleyebilir. Bunun dışında antikor testleri, seroepidemiolojik çalışmalarda toplumdaki bağışıklık düzeylerinin belirlenmesinde, aşı geliştirme çalışmaları sırasında verilen immün yanıtın değerlendirilmesinde, immün plazma vericilerinde antikor düzeyinin belirlenmesinde ve çocuklarda COVID-19 sonrası gelişen multisistemik inflamatuvar sendromun destekleyici tanısında kullanılabilir. Ancak antikor testi sonuçları enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi ya da izolasyon ve karantina ile ilgili kararların alınması süreçlerinde kullanılmamalıdır. Ayrıca, diğer kitlesel aşılamalarda olduğu gibi, antikor testlerinin aşılama sonrasında virüse karşı bağışıklığın değerlendirilmesinde veya aşılanmamış bir kişide aşılama ihtiyacının değerlendirilmesi amacıyla kullanılması önerilmemektedir (141).

Aşılamanın Tanısal Testlere Etkisi

Aşılama ile viral RNA tespitine dayanan NAAT ve antijen testlerinin etkinlikleri ve doğruluk oranları değişmez. Antikor araştıran serolojik testlerde farklı proteinler çalışılmakla birlikte çoğu tanıda nükleokapsid proteini kullanmaktadır. Aşılama sonrası spike proteine karşı oluşan antikorlarda yükselme izlenir. Bu nedenle sadece spike proteine karşı oluşan antikorlarında yükselme olur ve spike antikorlarıyla aşı ile geçirilmiş hastalık ayrımı yapılamaz (147).

Diğer tanı yöntemleri; özellikle PZR negatif olgularda, toraks yüksek çözünürlüklü BT’de tipik akciğer tutulumunun gösterilmesinin, uyumlu klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde, COVID-19 tanısında yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ancak omicron varyantında akciğer tutulumunun az olması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. Yine bazı çalışmalarda COVID-19’un sık kardiyak tutulum yapması nedeniyle kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin kardiyak tutulumu gösterebileceği bildirilmiştir (147).

2.5.9. Tedavi

Çocukluk çağında COVID-19 klinik tablosunun genel olarak daha hafif olduğu ilk olarak salgının başından itibaren elde edilen bilgilerde görülmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde çocukların klinik tablosunun daha hafif olduğuna işaret edilmektedir. Çocuklarla ilgili COVID-19 enfeksiyonuna yönelik tedaviler ile ilgili bugün için bilimsel kanıt düzeyi yeterli olan veri bulunmamaktadır. Ayrıca farklı ülkelerden gelen ve ülkemiz çocuk vakalarından elde edilen bilgiler, çocuklarda bugün hala destek tedavi yaklaşımlarının birçok vakada yeterli olduğunu göstermektedir. Çocuklarda ilaçların olası istenmeyen etkileri de tedavi kararı verirken göz önüne alınmalıdır. Bugün için çocukluk çağında tedavi her bir hasta için ayrı değerlendirilmeli ve olası ağır vakalarda tedavi planlanmalıdır (148).

Çocuklarda COVID-19 klinik tablosunun genellikle yetişkinlerden çok daha hafif geçirildiği ve çocukluk çağında birçok SARS-CoV-2 enfeksiyonunun semptom ve şikâyetle neden olmadan geçirildiği bugüne kadar olan süreç içerisinde görülmüştür. Bununla birlikte son dönemde ortaya çıkan SARS-CoV-2 varyantlarının, özellikle de Omicron varyantının saptanan ilk verilere göre çocuklarda virüs tespitinin daha yüksek olmakla birlikte hastalık bulgularının gelişiminin benzer şekilde düşük oranda olduğu bildirilmektedir. SARS-CoV-2’ye karşı etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yaklaşımının klinik tablonun çok daha belirgin ve ağır seyrettiği yetişkin vakalarda da bulunmadığı da bilinmektedir. Çocukluk çağında SARS-CoV-2 pozitifliği tespit edilen vakalarda özgün bir tedavi önerisi yoktur (148).

Daha önce, erişkinler için önerilen ve çocuklarda çok kısıtlı sayıda hasta için kullanılabileceği yönünde bir görüş olan favipiravirin, COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Erişkinlerde yapılan daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19’a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle favipiravir rutin COVID-19 tedavisinde önerilmemekle birlikte; tedavi her çocuk

hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastanede yatan ağır viral pnömoni bulguları olan çocuklar ve risk faktörü olan hastalık progresyonu gösteren vakalarda hekiminin uygun görmesi halinde 15 yaş üzerindeki çocuklarda favipiravir kullanılabileceği önerilmektedir (148).

Çocukluk çağında; serebral palsy, nörolojik gelişim sorunları, obezite, genetik sendromlar (trizomi 21), kardiyopulmoner hastalık ve immünkompromize çocuklar ve ergenler hastalığının semptomatik veya daha ağır seyri açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle nadir de olsa bu grup içerisinde yer alan vakaları izleyen hekimin klinik kararı çerçevesinde COVID-19 tedavi önerilerinin erişkin çalışmalarına göre değerlendirilmesi ve planlanması uygun yaklaşım olacaktır. Bu çerçevede; çocuklarda ilaçların olası yan etkileri ve uzun dönem sonuçları da tedavi kararı verilirken göz önüne alınmalıdır (148).

Bugün için SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkinliği kanıtlanmış veya kuvvetli bilimsel veriler ile gösterilmiş bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır (148).

2.5.10. Komplikasyonlar

MIS-C (Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom)

Nisan 2020 yılından sonra Birleşik Krallık'ta Kawasaki hastalığı (KD) ve toksik şok sendromuna benzer klinik bulgulara benzer semptomlar gösteren vakalar görülmeye başlandı. Daha sonra benzer vakalar Dünya'nın birçok merkezinden bildirilmeye devam etti. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan bu durum çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom olarak adlandırılmıştır (MIS-C) (149).

MIS-C'nin görülme sıklığı SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış çocuklarda yüzde birin altındadır. COVID-19'un nispeten nadir bir komplikasyonudur. New York Eyaletinde yapılan bir çalışmada 21 yaşın altındaki kişilerde laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tahmini insidansı 100.000'de 322 ve MIS-C insidansı 100.000'de 2 idi (149).

COVID-19 geçmişi olan çocuklarda akut enfeksiyon ile MIS-C semptomlarının başlangıcı arasındaki süre yaklaşık 2-6 haftadır. Bununla birlikte

akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan >6 hafta sonra ortaya çıkan nadir MIS-C vakaları rapor edilmiştir (149).

MIS-C görülen hastaların tamamında uzamış ateş (>4 gün) görülmektedir. Diğer sık görülen semptomlar karın ağrısı, kusma, ishal, döküntü, baş ağrısı, konjonktivit, takipne gibi birçok organ ve sistemi tutan semptomlar görülmektedir. Ayrıca MIS-C gelişen hastalarda şok, akut böbrek hasarı, nöbet, ensefalopati, akut solunum yetmezliği gibi ciddi semptomlar da görülebilmektedir (149).

Sedimentasyon, CRP, prokalsitonin ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçlerin belirgin arttığı MIS-C'de hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte tedavide intravenöz immunglobulin (IVIG), steroid ve aspirin kullanılmaktadır. IVIG ve steroid tedavisine yanıtı olmayan hastalarda TNF inhibitörleri, İL-1 inhibitörleri ve İL-6 inhibitörleri kullanılmaktadır (149).

Uzamış COVID-19 Enfeksiyonu

COVID-19'dan iyileşmiş, ancak hala enfeksiyonun kalıcı etkilerini bildiren ya da beklenenden çok daha uzun süredir olağan semptomları olan kişilerde hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu semptomlarının 4 haftadan uzun sürmesi uzamış COVID-19 enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır (150). COVID-19 tanısı konulan hastaların %10 ila %20'sinde dört haftadan daha uzun süren semptomlar görülmekte iken, hastaların %2,3'ünde semptomların 12 haftadan daha uzun sürdüğü gözlenmiştir. En sık bildirilen uzamış COVID-19 semptomları; yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı şeklinde sayılabilir. Uzamış COVID-19'un nedeni net olarak bilinmemektedir (151).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 Nisan ve 25 Haziran 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu için pozitif RT-PZR testi olan ve ayaktan takip edilmiş hastalarda bir telefon araştırması gerçekleştirmiştir. Görüşmeler, test tarihinden 14-21 gün sonra yapılmıştır. Katılımcılara demografik özellikler, temel kronik tıbbi durumlar, test sırasında mevcut semptomlar, bu semptomların görüşme tarihine kadar iyileşip iyileşmediği ve görüşme sırasında normal sağlık durumlarına dönüp dönmedikleri sorulmuştur. 292 katılımcının %94'ü (274) test sırasında bir

veya daha fazla semptom yaşadığını bildirmiştir. PZR testi sırasında semptomatik olan 274 katılımcının yaklaşık üçte biri, testten iki ila üç hafta sonra görüşüldüğünde normal sağlık durumuna dönmediğini bildirdi. Kronik tıbbi rahatsızlığı olmayan 18 ila 34 yaşları arasındaki gençlerin %20'sinin semptomları devam etti. Bununla birlikte, daha ileri yaş ve birden fazla kronik tıbbi durumun varlığı, daha yaygın olarak uzamış COVID ile ilişkiliydi; bu durum 18 ila 34 yaş arasındakilerin %26'sında, 35 ila 49 yaşındakilerin %32'sinde ve 50 yaşın üzerinde olanların %47'sinde mevcuttu. Bu bulgular, COVID19'un, genç yetişkinler de dahil olmak üzere hastalığı hafif geçirenlerde bile uzun süreli hastalığa neden olabileceğini göstermektedir (151).

COVID-19 nedeniyle yaklaşık 2 hafta hastanede kaldıktan sonra taburcu olan 143 hastayı (ortalama yaş 57 yıl) içeren İtalya'dan bir çalışmada, hastalıklarının başlangıcından ortalama 60 gün sonra hastaların %87,4'nün hala en az bir semptomu olduğu ve %55'inin 3 veya daha fazla semptomunun olduğu bildirilmiştir. En sık görülen uzamış COVID semptomları; yorgunluk (%53,1), nefes almada güçlük (%43,4), eklem ağrısı (%27,3) ve göğüs ağrısı (%22,7) idi (151).

2.5.11. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

Aşılama

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar, COVID-19 salgınıni engellemek için en umut verici yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Dünya çapında çeşitli COVID-19 aşıları mevcuttur.

Aralık 2020 Şubat 2022 yılları arasında İngiltere yarımadasında yapılan bir çalışma da COVID-19 aşılması 80 yaş üstü, immünsüpresif hastalar ve komorbid hastalığı olan hastalar hariç ciddi hastalık riskini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (152).

Amerika Birleşik Devletler'inde kullanımı onay almış üç tane SARS-CoV-2 aşısı mevcuttur.

- ✓ Moderna COVID-19 aşısı mRNA aşısı; 12 yaş ve üzeri kişiler için onaylanmıştır. 6 ay ile 11 yaş arası çocuklar için acil kullanım izni mevcuttur.
- ✓ Pfizer/BioNTech COVID-19 aşısı mRNA aşısı; 12 yaş ve üzeri kişiler için onaylanmıştır. 6 ay ile 11 yaş arası çocuklar için acil kullanım izni mevcuttur.
- ✓ Novavax COVID-19 aşısı Rekombinant protein aşısı; 12 yaşından büyük çocuklar için acil kullanım onayı alınmıştır.

Sağlık Hizmeti Verilen Ortamlarda Enfeksiyon Kontrolü

SARS-CoV-2'nin bulaşmasını sınırlamak, şüpheli veya belgelenmiş COVID-19 hastalarında enfeksiyon kontrolünün önemli bir bileşenidir. Çin'den 138 hasta üzerinde yapılan bir COVID-19 çalışmasında, hastaların %43'üne hastane ortamından enfeksiyon bulaştığı tahmin edilmektedir (153). Washington Eyaleti'nde enfeksiyona karşı koruyucu önlemlerin yetersiz olması nedeniyle 81 hasta, 34 personel ve 14 ziyaretçi enfekte olmuştur (154).

Cerrahi ya da Girişimsel İşlem Öncesi Test

COVID-19 salgını sırasında birçok kurum, cerrahi ya da girişimsel işlem öncesi SARS-CoV-2 PZR testi istemekte idi. Bu da asemptomatik bireylerin tanımlanmasına olanak tanıdı. Böylece asemptomatik bireylerin diğer bireyler ile teması engellenmiş oldu (155).

Ziyaretçilerin Kısıtlanması

COVID-19 salgını sırasında çoğu hastane, sağlık hizmeti ortamındaki ziyaretçileri kısıtladı (155).

Sağlık Personeli

Sağlık hizmeti veren sağlık personeli sağlık hizmeti verdiği dönemde COVID-19 semptomları göstermesi halinde test edilip evde izole şekilde takip

edilmelidir. Mayıs 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma da SARS-CoV-2 PZR testi pozitif gelen sağlık çalışanlarının %65'inin semptomlar başladıktan sonra ortalama iki gün boyunca çalıştıkları tespit edilmiştir (156).

Maske Kullanmak

DSÖ, SARS CoV-2 yayılımının yaygın olduğu ve sosyal mesafenin zor olduğu iç mekân veya dış mekân ortamlarının yanı sıra havalandırmanın yetersiz olduğu iç mekân ortamlarında SARS-CoV-2 bulaşmasını azaltmaya yönelik kapsamlı bir yaklaşımın parçası olarak maske takılmasını önermektedir (157). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından tüm bireylerin toplu taşıma araçlarında (taksiler ve özel araçlar dahil) ve ulaşım merkezlerinde (örneğin havaalanları, otobüs veya feribot terminalleri, tren istasyonları, limanlar) maske takmasını tavsiye etmektedir (155).

COVID-19'lu bir kişinin bakımı sırasında tıbbi maske kullanılmalıdır. Sağlık hizmeti ortamında mevcut veriler, şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarına bakım yaparken maske kullanmanın faydasını desteklemektedir (155).

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarına bakım yaparken mümkün olduğunca gözlük veya göz siperliği takılı cerrahi maske yerine tam yüz siperliği takılması daha çok önerilmektedir. Tam yüz siperi, göz koruması ve burun ve ağız için çift katmanlı koruma sağlar. Ayrıca maskenin kirlenmesini de önler. Tam yüz siperlikleri onaylı bir dezenfektanla yeterince temizlenebildiği sürece tekrar kullanılabilir (155).

Sosyal Mesafe

SARS-CoV-2'nin toplumsal bulaşma oranının yüksek olduğu yerlerde bireylere haneleri dışındaki diğer insanlarla hem iç hem de dış mekanlarda sosyal veya fiziksel mesafeyi korumaları tavsiye edilmektedir. Fiziksel mesafe bağımsız olarak SARS- CoV-2 bulaş riskini azaltmasıyla ilişkilidir (158).

Önlük ve Eldiven

Hasta odasına veya alanına girişte izolasyon önlükleri ve steril olmayan eldivenler giyilmelidir. Bakıcılar eldivenleri çıkardıktan sonra ve takmadan önce el hijyenini sağlamalıdır (155).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine Mart 2022 – Haziran 2022 tarihlerinde başvuran 1 ay – 18 yaş arası sağlıklı çocuklar çalışmaya dahil edildi. Kronik hastalığı, son 1 haftada hastaneye yatış öyküsü, malignite tanısı, immünsüpresif ve antibiyotik tedavi alma öyküsü ve COVID-19 aşısı olma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil olan çocukların hasta izlem formu dolduruldu. Bu çalışma prospektif tek merkezli bir çalışmadır.

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetleri, yaşları, sigara içme öyküsü, sigara temas öyküsü, sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, ailede kronik hastalık öyküsü, COVID-19 düşündürecek semptomları, COVID-19 PZR pozitifliği öyküsü, COVID-19 temas öyküsü hasta izlem formuna kaydedildi. Hasta izlem formu Ek.. de gösterildi. Hasta izlem formunun tamamlanmasından sonra katılımcılardan en az 0,5 ml olacak şekilde bir adet jelli serum tüpüne kan örneği alındı. Alınan kan örneği uygun koşullarda 10 dakika santrifuj edildi. Elde edilen serum örneği mikrosantrifuj (1,5 ml) tüpüne koyuldu. Örnekler çalışılana kadar KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında -80°C’ de muhafaza edildi.

3.1. Laboratuvar Yöntemleri

3.1.1. SARS-CoV-2 Antikor Testi

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait serum örnekleri, KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında electrochemiluminescent immunoassay esasına dayanarak Roche cobas e601 (Roche Diagnostics, Germany) cihazında üretici firma önerileri doğrultusunda iki düzeyli kalite kontrol çalışıldıktan sonra orijinal Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S Quantative (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Switzerland) kiti ile spike proteine karşı gelişen total antikorların düzeyi U/ml birimi ile belirlendi. anti-SARS-CoV-2 spike antikor düzeyi <0.80 U/ml olanlar non-reaktif, ≥ 0.80 U/ml olanlar ise reaktif olarak kabul edildi (159).

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Prevalans (Bilinmeyen) %50 alındığında d (sapma) = 0,5 $p < 0,05$ ve %95 güven aralığında en az 384 hastaya ulaşılması gerekmektedir (160).

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science) 24.0 kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama (mean), standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

Prevalans değerleri %95 güven aralıkları (GA) ile verilmiştir. Ayrıca Segi (Dünya) standardizasyonu kullanılarak yaşa göre standardize edilmiş prevalans hesaplanmıştır.

Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare ve Fisher's Exact Testi kullanılmıştır. Tüm istatistik analizlerinde önemlilik değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3.4. Etik Kurul Onayı ve İzinler

Araştırmanın etik kurul onayı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır (2022 /59).

Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılara ve ebeveynlere araştırmanın amacı ve yöntemi ayrıntılı şekilde anlatıldı ve kabul eden katılımcı ve ebeveynlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" imzalatılarak yazılı onamları alındı (Ek-1). Onamlar 2 nüsha halinde düzenlenip biri ebeveynlere verilmiş, diğer nüsha ise araştırmacıda kalmıştır.

Ebeveynlerden onamların alınmasından sonra araştırma yürütücü tarafından katılımcıların bilgileri hasta izlem formuna kaydedilmiştir (Ek-2).

3.5. Araştırmanın Maliyeti

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. TTU-2022-10198 numaralı BAP06

Lisansüstü Tez Projesi 36964,80 TL’lik bütçesi ile kabul edilerek araştırmanın maliyeti karşılanmıştır.



4. BULGULAR

Mart 2022 ile Haziran 2022 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 485 kişi çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu kişilerin ortalama yaşı 8,3 yıl ($\pm 4,8$) ve ortanca yaşı ise sekizdir (min: 0, max: 17). En küçük birey üç ay ve en büyük birey 17 yaşındadır. Çalışmamıza dahil edilen kişilerin 230'u (%47,4) kız, 255'i (%52,6) erkekti. Çalışmamıza katılan hastaların demografik verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Demografik veriler

		Kişi Sayısı	%
Cinsiyet	Kız	230	47,4
	Erkek	255	52,6
Yaşadığı bölge	Kentsel bölge	437	90,1
	Kırsal bölge	48	9,9
Sigara içme	Evet	5	1
	Hayır	480	99
Sigara teması +	Evet	163	34
	Hayır	317	66
Solunum yolu enfeksiyonu öyküsü	Yılda 3'ten fazla	73	15,1
	Yılda 3 ve daha az	412	84,9
Ailede kronik hastalık öyküsü	Evet	278	57,3
	Hayır	207	42,7
COVID-19 temas öyküsü	Evet	306	63,1
	Hayır	179	36,9
COVID-19 semptom	Evet	159	32,8
	Hayır	326	67,2
COVID-19 PZR pozitif	Evet	105	21,6
	Hayır	380	78,4
COVID-19 tedavi	Evet	81	50,9
	Hayır	78	49,1

Anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği açısından bakıldığında çalışmaya katılan 485 kişinin 462'sinde (%95,3) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitif iken, sadece 23 kişinin (%4,7) anti-SARS-CoV-2 S antikor negatif idi. Antikor pozitifliği olan 462 kişinin 320'sinin (%69,3) antikor düzeyi laboratuvarın üst sınırı olan >250 şeklinde belirlendi. Anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği olan 462 kişinin 313'ünün (%68,8) asemptomatik olduğu tespit edildi.

Anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde antikor pozitifliği olan kişilerin %93,9'u (216 kişi) kız, %96,5'i (246 kişi) erkek olduğu tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p: 0,18)(Tablo 5).

Tablo 5: Cinsiyete Göre Antikor Pozitifliği

	Anti-SARS-CoV-2 S antikor		p değeri
	Pozitif	Negatif	
Kız	216	14	0,18
Erkek	246	9	

Anti-SARS-CoV-2 S antikor negatif kişilere bakıldığı zaman antikor negatifliği olan 23 kişinin 11'inde (%47,8) COVID-19 temas öyküsü mevcut idi. Ayrıca antikor negatifliği olan kişilerden 1 tanesi daha önce SARS CoV-2 PZR pozitif olduğu öğrenildi. Bu hastamız 1 hafta önce COVID-19 geçirdiğini söyledi.

Çalışmaya katılan kişilerden COVID-19 teması olan kişi sayısı 306 (%63,1) iken, bilinen bir teması olmayan kişi sayısı 179 (%36,9) olarak kaydedildi. COVID-19 temas öyküsü olan 306 hastanın 295'inde (%96,4) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği var iken COVID-19 temas öyküsü olmayan 179 kişinin 167'sinde (%93,3) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği saptandı. Antikor pozitifliği ile COVID-19 temas öyküsü arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,12)(Tablo 6).

Tablo 6: COVID-19 PZR Pozitif, COVID-19 temas öyküsü, COVID-19 Aile temas öyküsü ve COVID-19 Semptomu olanlarda Anti-SARS-CoV-2 S Antikor Pozitifliği Oranları

		Anti-SARS-CoV-2 S antikor		p değeri
		Pozitif	Negatif	
COVID-19 temas	Evet	295	11	0,12
	Hayır	167	12	
COVID-19 aile temas	Evet	241	8	0,10
	Hayır	221	15	
COVID-19 semptom	Evet	149	10	0,37
	Hayır	313	13	
COVID-19 PZR+	Evet	104	1	
	Hayır	358	22	

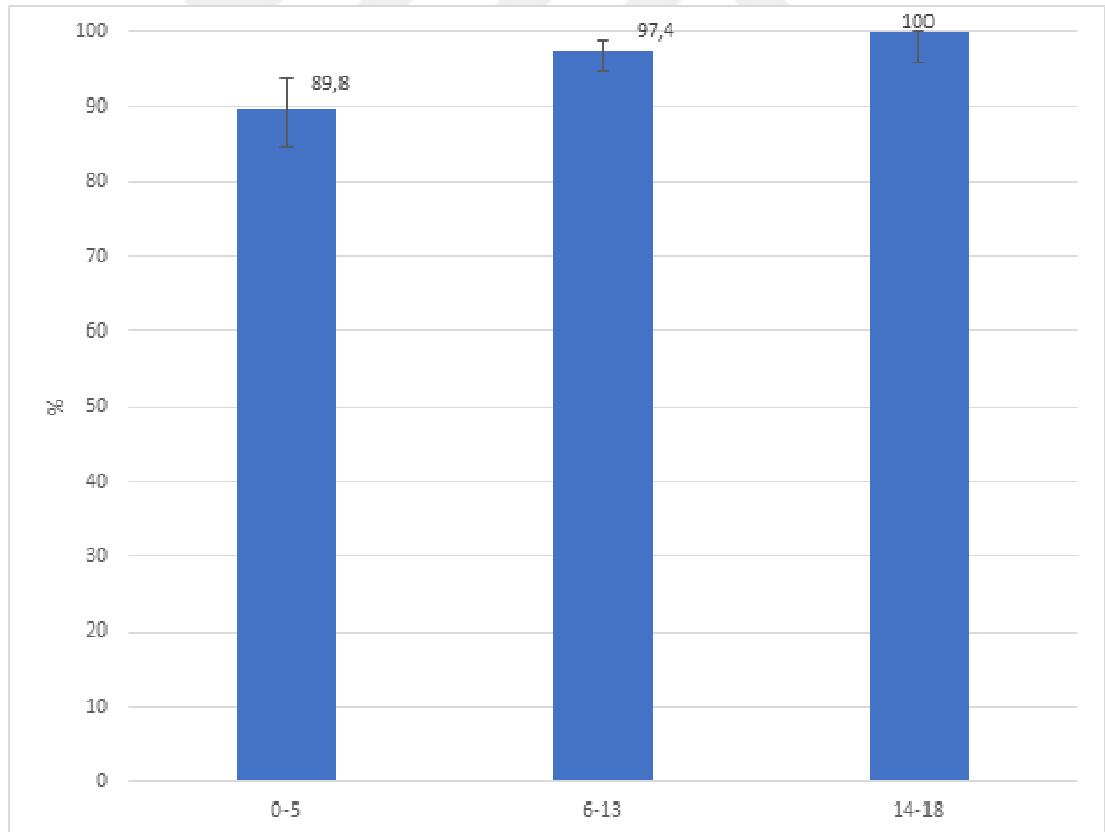
COVID-19 temas öyküsü olan 306 kişinin 249'unun (%81,4) aile içi temas olduğu tespit edildi. Aile içi temas öyküsü olan 249 kişiden 241'inde (%96,8) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitif iken aile içi temas öyküsü olmayan 236 kişinin 221'inde (%93,6) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitif geldi. Aile içi temas öyküsü ile antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,10).

COVID-19 düşündürecek semptom varlığı açısından hastaları sorguladığımızda; çalışmamıza katılan 485 kişiden 159 kişi (%32,8) COVID-19 düşündürecek semptom geçirdiğini, 326 kişi (%67,2) ise herhangi bir semptom geçirmediği öğrenildi. Semptomatik olan 159 hastadan 81'i (%50,9) semptomatik tedavi aldığını belirtirken, 78 kişi (%49,1) herhangi bir tedavi almadı. Semptomatik 159 hastanın 149'unda (%93,7) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği tespit ettik.

COVID-19 hastalığını geçirme açısından sorguladığımız zaman 105 kişi (%21,6) SARS-CoV-2 PZR testi ile COVID-19 tanısı aldığı, 380 kişinin (%78,4) ise bilinen COVID-19 tanısı olmadığı öğrenildi. SARS-CoV-2 PZR pozitifliği olan 105 kişinin 70'inde (%66,6) herhangi bir semptom olmadığı, temaslı oldukları için test yapılarak tanı aldığı öğrenildi. COVID-19 düşündürecek semptomu olan 159 kişinin 149'unda (%93,7) ve asemptomatik olan 326 kişiden 313'ünde (%96) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği tespit edildi. Antikor pozitifliği açısından semptomatik ve asemptomatik kişiler arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,26).

Çalışmaya katılan beş kişi (%1) aktif sigara içmekte idi. 480 kişinin (%99) sigara içmediği öğrenildi. Sigara içmeyen 480 kişinin 163'ünün (%34) sigara teması var iken 317 (%46) kişi herhangi bir sigara teması olmadığını belirtti. Sigara içen ve sigara teması olan 168 kişiden 60 kişi (%35,7) COVID-19'u semptomatik geçirdi. Sigara teması olan ve sigara içen kişiler ile sigara teması olmayan kişiler COVID-19 hastalığını semptomatik geçirme açısından bakıldığında; her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,28).

Yaş gruplarına göre antikor pozitifliğine baktığımız zaman 0-5 yaş aralığında anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği %89,8 (149 kişi), 6-13 yaş aralığında anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği %97,4 (226 kişi), 14-18 yaş aralığında anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği %100 (87 kişi) olarak tespit edildi. 14-18 yaş aralığındaki antikor negatif hasta yok idi. Yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19: Yaş Gruplarına Anti-SARS-CoV-2 S Pozitiflik Oranları

Çalışmaya katılan kişilerin 437'si (%90,1) şehir merkezinde ikamet etmekte iken, 48'i (%9,9) ise kırsalda ikamet etmektedir. Anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği açısından kırsalda yaşayanlar ile şehirde yaşayanlar arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 1,00). Şehirde yaşayanların %95,2'si (416 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitif iken, kırsalda yaşayanların %95,3'ünde (46 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği saptadık (Tablo 7).

Tablo 7: İkamet Adresine Göre Antikor Pozitifliği

	Anti-SARS-CoV-2 S antikoru		p değeri
	Pozitif	Negatif	
Şehir merkezi	416	21	1,00
Köy	46	2	

Çalışmaya dahil edilen 485 kişinin 278' inin (%57,3) ailesinde diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı gibi kronik hastalık var iken, 207 kişinin (%42,7) ailesinde kronik hastalık yoktu. Ailede kronik hastalık bulunanlar ile bulunmayanlar arasında COVID-19 antikor pozitifliği açısından herhangi bir fark var mı diye baktığımızda; ailede önemli hastalık olanların %95,3'ünde (265 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği, ailede kronik hastalık öyküsü olmayanlarda %95,2'inde (197 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği belirledik. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,93).

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı tüm Dünya’da etkili olan solunum yolu hastalığıdır. Solunum yolu hastalıkları tanısını koymada seroprevalans çalışmaları önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda COVID-19 seroprevalansını %95,3 olarak tespit ettik. Antikor testi olarak anti-SARS-CoV-2 S Elecsys antikorunu kullandık. Anti-SARS-CoV-2 S Elecsys antikorunu kullanmamızın nedeni literatürde yapılan çalışmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasıdır. Aijaz ve arkadaşları tarafından Nisan-Ağustos 2021 tarihleri arasında aşıli bireyler ve COVID-19 hastalığını geçiren hastalar ile yapılan çalışmada Roche Elecsys Anti SARS-CoV-2 S antikorunun teşhis endekslerine bakıldığında özgüllüğü %98,67 (%92,79-%99,97); duyarlılığı %98,33 (%95,21-%99,65); pozitif prediktif değeri %99,44 (%96,19-%99,92); negatif prediktif değeri %96,10 (%88,92-%98,70); doğru teşhis oranı %98,43 (%96,03-%99,57) olarak tespit edilmiştir (161). Yine farklı bir çalışmada Elecsys Anti SARS-CoV-2 antikor testlerinin teşhis endekslerine bakıldı. Özgüllüğü %100 (%93,28-%100); duyarlılığı %94,74 (%82,25-%99,36); pozitif prediktif değeri %100; negatif prediktif değeri %99,72 (%98,94-%99,93); doğru teşhis oranı %99,74 (%95,51-%100) olarak tespit edilmiştir (162).

Bizim çalışmamız COVID-19 hastalığının üçüncü dalgasından yaklaşık bir yıl sonra yapılmıştır. COVID-19 hastalığının üçüncü dalga ve sonrasında literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda; Boehme ve arkadaşları tarafından 5-28 Nisan 2021 tarihleri arasında pediatrik popülasyon ile Arkansas'ta 589 kişi ile yapılan çalışmada seropozitiflik %25 olarak belirlendi (64). Mesihović-Dinarević ve arkadaşları tarafından Eylül 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada çalışmaya katılan çocukların %24,5’inin (187 kişi) anti-SARS-CoV-2 antikoru pozitif geldi (69). Zinszer ve arkadaşları tarafından Kanada’nın Montréal şehrinde Ekim 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında yapılan çalışmasında 2-4 yaş arası (329 kişi) seropozitiflik %4,9 5-11 yaş arası (727 kişi) seropozitiflik %5,6 ve 12-18 yaş arası seropozitiflik %6,6 olarak belirlendi (70). Sharma ve arkadaşları tarafından Ekim 2021 tarihinde Hindistan’ın Delhi şehrinde yapılan kesitsel bir

analizde COVID-19 seroprevalansı %81,8 olarak belirlendi. Yaş gruplarına göre bakıldığı zaman 5-9 yaşa arası (1524 kişi) %75,9 10-14 yaş arası (3593 kişi) %82,8 ve 15-17 yaş arası (3431 kişi) %83,8 olarak belirlendi (68). Khanam ve arkadaşları tarafından 16 Kasım 2020 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Bangladeş'in kırsal bir bölgesinde yapılan seroprevalans çalışmasında çocukların %21,3'ünde (298 kişi) SARS-CoV-2 antikor pozitif geldi (71). Frost ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nin Colorado eyaletinde 2020 ile 2021 yılları arasında sağlıklı çocuklar arasında yapılan çalışmada anti-SARS-CoV-2 pozitifliği %32,3 (1524 kişi) olarak tespit edildi (72). Ahmed ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nin Kuzey Carolina eyaletinde 2 Nisan 2021 ile 24 Haziran 2021 tarihleri arasında aşısız çocuklar ve ergenler arasında yapılan çalışmada 2-4 yaş arası (146 kişi) seroprevalans %28,7 5-11 yaş arası (495 kişi) seroprevalans %27,2 ve 12-17 yaş arası (417 kişi) seroprevalans %92 olarak tespit edildi (73). Children ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nin Kolorado eyaletinde Mayıs 2021 ile Temmuz 2021 arasında çocuklarda yapılan bir çalışmada COVID-19 antikor pozitiflik oranı %36,7 olarak tespit edildi (74). George ve arkadaşları tarafından Güney Hindistan'ın kırsal bir bölgesinde ikinci dalgadan (Haziran 2021) sonra çocuklar arasında COVID-19 seroprevalansına bakıldı. Çalışmaya katılan çocukların %45,9'unun SARS-CoV-2 antikor pozitif geldi (75). Christa ve arkadaşları 25 Ağustos 2021 ile 10 Ekim 2021 tarihleri arasında Bangladeş'te yapılan bir çalışmada anti-SARS-CoV-2 antikor pozitifliği %58,3 olarak tespit edildi (76). Sidharthan ve arkadaşları tarafından Eylül 2021-Kasım 2021 tarihleri arasında yapılan kesitsel bir çalışmada çalışmaya katılan çocukların %48,3'ünün (167 kişi) SARS-CoV-2 antikor açısından pozitif geldi (77). Jo ve arkadaşları tarafından Ağustos 2022 ile Eylül 2022 tarihleri arasında Kore'de Omicron öncesi yapılan seroprevalans çalışması zamansal olarak bizim çalışmamıza en yakın tarihte yapılan çalışma olarak göze çarpmaktadır. Bu çalışmada seropozitiflik oranı %80 olarak tespit edildi (78). Seropozitiflik oranının bizim çalışmamıza göre düşük kalmasının nedeni olarak Kore devletinin daha uzun süre sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerini uygulaması olarak göze çarpmaktadır. Bu dönemde COVID-19 hastalığının toplumda yaygınlaşmasının en önemli nedenleri arasında SARS-CoV-2 virüsünün mutasyona uğraması sonrası ciddi hastalık riskinin azalması, hükümetlerin nüfusun tamamını kapsayan aşı

alışmaları ve sonrasında uygulanmakta olan enfeksiyon kontrol önlemlerinin kademeli olarak kaldırılması şeklinde açıklanabilir. COVID-19 pandemisinin başladığı ilk günden itibaren COVID-19 hastalığı toplumda hızla yayılmaya başlamıştır. İlk dönemlerde yayılma hızı az olsa bile toplumun tüm kesimlerinde yayılmaya devam etmiştir. Bazı hastalar asemptomatik geçirmesi nedeniyle seroprevalans çalışmalarında bu yayılmayı daha net bir şekilde görmekteyiz. Bizim alışmamızda da literatürde yapılan son çalışmalar arasında yer alması nedeniyle yüksek seropozitiflik oranı tespit ettik.

COVID-19 hastalığına yönelik seroprevalans çalışmaları son dönemde daha az yapılmaktadır. Hastanemizde yapılan seroprevalans çalışmasında COVID-19 antikor oranı %95,3 (462 kişi) olarak tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında yapılan çalışmalarda COVID-19 antikor pozitifliğinin çocuklarda çoğunlukla kademeli olarak zamanla arttığı tespit edilmiştir. Bizim alışmamızda literatürde yapılan diğer çalışmalara göre seropozitiflik daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 antikor pozitifliğinin yüksek olmasının en önemli sebepleri arasında SARS-CoV-2 virüsünün mutasyona uğraması ile bazı SARS-CoV-2 varyantlarında bulaşıcılığın artması ve virüsün neden olduğu ciddi hastalık riski azaldığı için halk sağlığı önlemlerinin (okul, sosyal faaliyetler ve toplu çalışılan yerlerdeki maske ve mesafe kuralının kaldırılması gibi) kademeli olarak ortadan kaldırılması şeklinde gösterilebilir.

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren COVID-19 seropozitiflik oranında genellikle kademeli olarak artış gözlemlenmiştir. Pandeminin ilk günlerinde düşük seropozitiflik göze çarpar iken ikinci, üçüncü dalga dönemi ve sonrasında kademeli artış göstermiş ve artık günümüzde toplumunun neredeyse tamamına yakınında seropozitiflik göze çarpmaktadır. Çocuklarda yaş gruplarına da bakınca benzer tablo karşımıza çıkmaktadır. Yaş gruplarına göre bazı çalışmalarda Paulo ve arkadaşlarının 1-16 Eylül 2020 tarihleri arasında Brezilya'nın So Paulo şehrinde 4-14 yaş arası okul ağı çocukları üzerinde yapılan bir çalışma da COVID-19 seroprevalansı %16,6 olarak bulundu. Vakaya dahil edilen toplam ocuk sayısı 4198 idi (163). Cavalcante ve arkadaşları tarafından 9 kasım 2020 ile 9 aralık 2020 tarihleri arasında Brezilya'nın Fortaleza şehrinde uzaktan eğitim koşullarındaki

çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde yapılan çalışmada COVID-19 seropozitiflik oranı 0-9 yaş arası %4,7 (20 kişi) ve 10-19 yaş arası %9,7 (83 kişi) olarak tespit edildi (164). Mesihović-Dinarević ve arkadaşları tarafından Eylül 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada 762 çocuk test edildi. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiği zaman 0-5 yaş yaş aralığında COVID-19 antikor pozitifliği oranı %10,1 (19 kişi), 6-13 yaş aralığında COVID-19 antikor pozitifliği oranı %44,4 (83 kişi) ve 14-18 yaş aralığında COVID-19 antikor pozitifliği oranı %45,5 (85 kişi) şeklinde bulundu. Yaş grupları arasında COVID-19 antikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark görülmedi (69). Chowdhury ve arkadaşları tarafından 15 Mart 2021 ile 10 Haziran 2021 tarihleri arasında Hindistan'daki 2-17 yaş arası bireylerde yapılan çok merkezli çalışmada anti-SARS-CoV-2 pozitifliği %55,7 (390 kişi) olarak tespit edildi. Yaş gruplarına bakıldığı zaman 2-4 yaş arası (33 kişi) seropozitiflik %42,4 5-9 yaş arası (153 kişi) seropozitiflik %43,8 ve 10-17 yaş arası (512 kişi) seropozitiflik %60,3 olarak belirlendi. Seropozitiflik 10-17 yaş arasında diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulundu (165). Ayora-Talavera ve arkadaşları tarafından Mayıs 2021 ve Haziran 2021 tarihleri arasında Meksika'nın Me'rida ve Yucata'n eyaletlerinde 2-15 yaş arası 1005 çocuk üzerinde yapılan çalışmada COVID-19 seroprevalansı %25,5 olarak tespit edildi (166). Asseri ve arkadaşları tarafından Suudi Arabistan'ın güneybatı bölgesinde 1 Ekim 2021 ile 30 Kasım 2021 tarihleri arasında 0-12 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada seropozitiflik oranı %30,7 (127 kişi) olarak tespit edildi (167). Mari ve arkadaşları tarafından Milano'da 16-28 Şubat 2022 tarihinde 2-11 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada seropozitiflik oranı %45 (233 kişi) olarak tespit edildi (168). Bizim çalışmamız da üçüncü dalga döneminden yaklaşık bir yıl sonra yapılmıştır. Çalışmamızın yapıldığı dönemde omicron varyantı gibi bulaşıcı varyantların toplumda görülmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin büyük oranda ortadan kaldırılması ve literatürde yapılan diğer çalışmalara göre daha geç yapılmış olması nedeniyle literatürde yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek seropozitiflik tespit edilmiştir. Çocukların toplumdan en çok izole olduğu 0-4 yaş grubunda bile 130 hasta içinde sadece 13 hasta seronegatif, yani seropozitiflik oranını %90 olarak tespit ettik. Bu oranın çalışmamızda yaş ile arttığını gözlemledik. Hatta 14-18 yaş arası seropozitiflik oranını %100 olarak tespit ettik.

Brinkmann ve arkadaşları tarafından Haziran 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında Almanya’da asemptomatik kişiler üzerinde yapılan bir çalışma da 2020 ortalarında seroprevalans %0,5 iken 2021 başında %6’ya kadar çıktığı gözlemlendi (169). Boey ve arkadaşları tarafından 21 Eylül 2020 ile 6 Ekim 2020 tarihleri arasında Belçika’da 6-15 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada, asemptomatik olan 43 kişiden 7’si (%16,3) seropozitif olarak belirlendi (170). Ratcliffe ve arkadaşları tarafından Ekim 2019 ile Haziran 2021 tarihleri arasında İngiltere’de çocuk ve ergenlerde SARS-CoV-2’nin toplumsal seroprevalansına bakıldı. Yapılan çalışmada seropozitif olan katılımcıların %48’i herhangi bir semptom belirtmedi (171). Harthaller ve arkadaşları tarafından yapılan 1 Mayıs 2021 ile 30 Ağustos 2021 tarihleri arasında Avusturya’nın Schwaz şehrinde 2-15 yaş arası 314 çocuk ile yapılan bir çalışmada daha önce test yapılmayan çocukların %25,2’sinin COVID-19 antikor pozitif geldi (172). Bizim çalışmamızda da asemptomatik olan 326 kişinin %96’sında (313 kişi) seropozitiflik tespit ettik.

Mesihović-Dinarević ve arkadaşları tarafından Eylül 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada 762 çocuk test edildi. Cinsiyet açısından COVID-19 antikor pozitifliğine bakıldığında kızların %42,8’i (80 kişi) ve erkeklerin %57,2’si (107 kişi) erkekti. COVID-19 antikor pozitifliği açısından her iki cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($P=0,082$) (69). Boehme ve arkadaşları tarafından COVID-19 pandemisinin ilk yılında Arkansas’ta farklı tarihlerde 5 farklı pediatrik SARS-CoV-2 seroprevalansı çalışmasında erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (64). Bizim çalışmamızda seropozitif kızların oranını %93,9 (216 kişi), erkeklerin oranını %96,5 (246 kişi) olarak tespit ettik. Seropozitiflik açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptamadık ($p: 0,18$).

Ratcliffe ve arkadaşları tarafından Ekim 2019 ile Haziran 2021 tarihleri arasında İngiltere’de çocuk ve ergenlerde SARS-CoV-2’nin toplumsal seroprevalansına bakıldı. Kentsel alanlarda yaşayan çocukların, kırsal alan da yaşayanlara göre daha yüksek seropozitiflik oranı tespit edildi (171). Chowdhury ve arkadaşları tarafından 15 Mart 2021 ile 10 Haziran 2021 tarihleri arasında Hindistan’daki 2-17 yaş arası bireylerde yapılan çok merkezli çalışmada kırsal

bölgelerdeki seropozitiflik, kentsel bölgeye kıyasla daha düşüktü (165). Sidharthan ve arkadaşları tarafından Eylül 2021-Kasım 2021 tarihleri arasında yapılan kesitsel bir çalışmada kırsal alanda yaşayanların COVID-19 antikor pozitifliği kentsel alanda yaşayanlara göre anlamlı derece de yüksek bulundu ($p = 0,033$) (77). Bizim çalışmamızda kırsal bölgede yaşayanların seropozitiflik oranı %95,8 (46 kişi), kentsel bölgede yaşayanların seropozitiflik oranı %95,2 (416 kişi) olarak tespit ettik. Kırsal ve kentsel bölgede yaşayanlar arasında seropozitiflik açısından anlamlı bir fark saptamadık ($p: 1,00$).

Mercado-Reyes ve arkadaşları tarafından Kolombiya’da Eylül 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan nüfusa dayalı seroprevalans çalışmasında katılımcıların %10’un daha azında daha önce SARS-CoV-2 PZR pozitifliği mevcut idi (66). Boey ve arkadaşları tarafından 21 Eylül 2020 ile 6 Ekim 2020 tarihleri arasında Belçika’da 6-15 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada, 362 çocuğun sadece 4’ünde (%1) PZR pozitifliği mevcut idi (170). Frost ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri’nin Colorado eyaletinde 2020 ile 2021 yılları arasında sağlıklı çocuklar arasında yapılan çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastaların sadece %7,6’sında (359 kişi) SARS-CoV-2 PZR pozitifliği mevcut idi (72). Children ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri’nin Kolorado eyaletinde Mayıs 2021 ile Temmuz 2021 arasında çocuklarda yapılan bir çalışmada doğrulanmış SARS-CoV-2 PZR pozitifliği %6,5 olarak tespit edildi. 1-4 yaş arası %5,1 5-11 yaş arası %7,4 ve 12-17 yaş arası %6,8 olarak tespit edildi (74). Bizim çalışmamızda ise SARS-CoV-2 PZR pozitifliği 1-4 yaş arası (112 kişi) %10,7, 5-11 yaş arası (225 kişi) %20,9 ve 12-17 yaş arası (130 kişi) %34,6 olarak tespit ettik. Çalışmamıza katılan 1-17 yaş arası 467 kişinin %22,3’ünde (104 kişi) SARS-CoV-2 PZR pozitifliği olduğu öğrenildi.

Comar ve arkadaşları tarafından 5-31 Ocak 2021 tarihleri arasında İtalya’nın Friuli Venezia-Giulia kentindeki Trieste’deki Anne ve Çocuk Sağlığı Araştırma Enstitüsü’ne başvuran 18 yaş altı kişiler arasında yapıldı. Çalışmaya asemptomatik olan ve temas öyküsü olanlar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 169 vakanın 16’sında (%9,5) anti-SARS-CoV-2 antikoru pozitif geldi (173). Bizim çalışmamızda

sempomatik olup temas öyküsü olmayan 67 hastanın % 89,6'sında (60 kişi) COVID-19 antikoru pozitif geldi.

Boey ve arkadaşları tarafından 21 Eylül 2020 ile 6 Ekim 2020 tarihleri arasında Belçika'da 6-15 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada doğrulanmış bir vaka ile teması olanlarda seroprevalans daha yüksek bulundu (170). Levorson ve arkadaşları tarafından 31 Temmuz 2020 ile 13 Ekim 2020 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan kesitsel bir çalışmada bilinen COVID-19 temas öyküsü olan çocukların %33,0'ünde (35/106) COVID-19 antikor pozitif idi. (65). Chowdhury ve arkadaşları tarafından Ağustos 2021 ile Ekim 2021 tarihleri arasında Hindistan'ın Kerala eyaletinde 5-18 yaş grubundaki çocuklar üzerinde yapılan SARS-CoV-2 seroprevalans çalışmasında enfekte bir kişiyle bilinen bir temas öyküsü olan çocuklar arasındaki seropozitiflik %61,5 olarak belirlendi (165). Bizim çalışmamızda COVID-19 temas öyküsü olan 306 kişinin %96,4'ünde (295 kişi) seropozitiflik tespit ettik.

George ve arkadaşları tarafından Güney Hindistan'ın kırsal bir bölgesinde ikinci dalgadan (Haziran 2021) sonra çocuklar arasında SARS CoV-2 seroprevalansına bakıldı. 412 çocuk arasında yapılan bu çalışmada çocukların %17,7'sinin bilinen aile teması olduğu tespit edildi (75). Bizim çalışmamızda aile içi temas öyküsü oranını %33,4 (162 kişi) idi. Aile içi temas öyküsü olanlarda seropozitiflik %95 (154 kişi) olarak tespit ettik.

Boey ve arkadaşları tarafından 21 Eylül 2020 ile 6 Ekim 2020 tarihleri arasında Belçika'da 6-15 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada, çalışmaya katılan çocukların %14,1'inin (51 kişi) ailesinde ciddi COVID-19 enfeksiyonu riskini artıran bir durum (yüksek tansiyon, diyabet, akciğer hastalığı, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, bağışıklık yetersizliği veya bağışıklık baskılayıcı hastalık) vardı (170). Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan 278 kişinin %57,3'ünün ailesinde ağır COVID-19 enfeksiyon riskini artıran bir hastalık mevcut idi. Ailesinde kronik hastalığı olan kişilerin enfeksiyon kontrol önlemlerine daha sıkı uyması ve seropozitiflik daha düşük olması beklenir. Ailesinde kronik hastalığı olanların seropozitifliğinin yüksek olması COVID-19 hastalığını asemptomatik geçirenlerin

yüksek olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da COVID-19 hastalığını asemptomatik geçirenlerin oranını %68,8 olarak tespit ettik.



6. SONUÇ

KTÜ Farabi Hastane'sine başvuran çocuk hastalarda COVID-19 seroprevalansının belirlenmesi konulu çalışmamızın sonuçları aşağıda belirtilmiştir.

1. Anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği açısından bakıldığında çalışmaya katılan 485 kişinin 462'sinde (%95,3) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitif iken, sadece 23 kişinin (%4,7) anti-SARS-CoV-2 S antikor negatif geldi. Anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği olan 462 kişinin 313'ünün (%68,8) asemptomatik olduğu tespit edildi.
2. Anti-SARS-CoV-2 S antikor negatif kişilere bakıldığı zaman antikor negatifliği olan 23 kişinin 11'inde (%47,8) COVID-19 temas öyküsü mevcut idi. Ayrıca antikor negatifliği olan kişilerden 1 tanesi daha önce SARS CoV-2 PZR pozitif olduğu öğrenildi.
3. Çalışmamıza dahil edilen kişilerin 230'u (%47,4) kız, 255'i (%52,6) erkekti. Anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde antikor pozitifliği olan kişilerin %93,9'u (216 kişi) kız, %96,5'i (246 kişi) erkek olduğu tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p: 0,18)
4. COVID-19 teması olan kişi sayısı 306 (%63,1) iken, bilinen bir temas olmayan kişi sayısı 179 (%36,9) olarak kaydedildi. COVID-19 temas öyküsü olan 306 hastanın 295'inde (%96,4) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği var iken COVID-19 temas öyküsü olmayan 179 kişinin 167'sinde (%93,3) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği saptandı. Antikor pozitifliği ile COVID-19 temas öyküsü arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,12)
5. COVID-19 temas öyküsü olan 306 kişinin 249'unun (%81,4) aile içi teması olduğu tespit edildi. Aile içi temas öyküsü olan 249 kişiden 241'inde (%96,8) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitif iken aile içi temas

öyküsü olmayan 236 kişinin 221'inde (%93,6) anti-SARS-CoV-2 S antikoru pozitif geldi. Aile içi temas öyküsü ile antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,10).

6. COVID-19 düşündürecek semptom varlığı açısından sorguladığımızda; çalışmamıza katılan 159 kişi (%32,8) COVID-19 düşündürecek semptom geçirdiğini, 326 kişi (%67,2) ise herhangi bir semptom geçirmediği öğrenildi. Semptomatik olan 159 hastadan 81'i (%50,9) semptomatik tedavi aldığını belirtirken, 78 kişi (%49,1) herhangi bir tedavi almadı.
7. COVID-19 hastalığını geçirme açısından sorguladığımız zaman 105 kişi (%21,6) SARS-CoV-2 PZR testi ile COVID-19 tanısı aldı, 380 kişinin (%78,4) ise bilinen COVID-19 tanısı olmadığı öğrenildi. COVID-19 düşündürecek semptomu olan 159 kişinin 149'unda (%93,7) ve asemptomatik olan 326 kişiden 313'ünde (%96) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği tespit edildi. Antikor pozitifliği açısından semptomatik ve asemptomatik kişiler arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,26).
8. Çalışmaya katılan beş kişi (%1) aktif sigara içmekte idi. 480 kişinin (%99) sigara içmediği öğrenildi. Sigara içmeyen 480 kişinin 163'ünün (%34) sigara teması var iken 317 (%46) kişi herhangi bir sigara teması olmadığını belirtti. Sigara içen ve sigara teması olan 168 kişiden 60 kişi (%35,7) COVID-19'u semptomatik geçirdi. Sigara teması ve sigara içen kişiler ile sigara teması olmayan kişiler COVID-19 hastalığını semptomatik geçirme açısından bakıldığında; her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p: 0,28).
9. Yaş gruplarına göre antikor pozitifliğine baktığımız zaman 0-5 yaş aralığında anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği %89,8 (149 kişi), 6-13 yaş aralığında anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği %97,4 (226 kişi), 14-18 yaş aralığında anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği %100 (87 kişi) olarak tespit edildi. 14-18 yaş aralığındaki antikor negatif hasta tespit etmedik.

10. Çalışmaya katılan kişilerin 437'si (%90,1) şehir merkezinde ikamet etmekte iken, 48'i (%9,9) ise kırsalda ikamet etmektedir. anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği açısından kırsalda yaşayanlar ile şehirde yaşayanlar arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 1,00). Şehirde yaşayanların %95,2'si (416 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitif iken, kırsalda yaşayanların %95,3'ünde (46 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği saptadık.
11. 278 kişinin (%57,3) ailesinde diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı gibi önemli bir hastalık var iken 207 kişinin (%42,7) ailesinde kronik hastalık mevcut değildi. Ailede önemli bir hastalık bulunanlar ile bulunmayanlar arasında herhangi bir fark var mı diye baktığımızda; ailede önemli hastalık olanların %95,3'ünde (265 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği, ailede kronik hastalık öyküsü olmayanlarda %95,2'inde (197 kişi) anti-SARS-CoV-2 S antikor pozitifliği belirledik. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,93).

7. KAYNAKLAR

1. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467–70.
2. Baker JM, Nakayama JY, Hegarty MO, McGowan A, Teran RA. SARS-CoV-2 B . 1 . 1 . 529 (Omicron) Variant Transmission Within Households —. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(9):1–6.
3. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ*. 2021;193(42):E1619–25.
4. Gürlevik SL. Coronaviruses and new coronavirus sars-cov-2. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2020;14(1):46–8.
5. Meşe S, Ağaçfıdan A. Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım Coronavirus: General Features and Current Approach. Available from: <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0002>
6. Masse S, Capai L, Villechenaud N, Blanchon T, ... Epidemiology and Clinical Symptoms Related to Seasonal Coronavirus Identified in Patients with Acute Respiratory Infections Consulting in Primary Care over Six *Viruses*. 2020;1–17.
7. Parties S. Case definitions for the four diseases requiring notification in all circumstances under the International Health Regulations (2005) A) Human influenza caused by a new subtype Case definition for notification of human influenza caused by a new subtype . 2005;1–4.
8. Enserink M. A second suspect in the global mystery outbreak. *Science* (1979). 2003;299(5615):1963.
9. Antonio GE, Wong KT, Hui DSC, Lee N, Yuen EHY, Wu A, et al. Imaging of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(1):11–7.
10. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767–72.
11. Olsen SJ, Chang HL, Cheung TYY, Tang AFY, Fisk TL, Ooi SPL, et al. Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome on Aircraft. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2416–22.

12. Virlogeux V, Fang VJ, Wu JT, Ho LM, Peiris JSM, Leung GM, et al. Brief Report: Incubation Period Duration and Severity of Clinical Disease Following Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Epidemiology*. 2015;26(5):666–9.
13. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15748–53.
14. Parini S. Severe acute respiratory syndrome. *Nursing (Brux)*. 2003;33(9):96.
15. Wu X, Dong D, Ma D. Thin-section computed tomography manifestations during convalescence and long- term follow-up of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Medical Science Monitor*. 2016;22:2793–9.
16. Durmaz Akyol A. Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) ve korunma önlemleri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*. 2005;21(2):107–23.
17. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Commentary: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87(14):7790–2.
18. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome Case definition for reporting to WHO Interim case definition. *Who*. 2017;(July):2017.
19. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yue KY. Middle East Respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465–522.
20. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251–4.
21. Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500(7461):227–31.
22. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, Alrabiah FA, Hajjar S Al, Albarrak A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(9):904–6.
23. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yue KY. Middle East Respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465–522.

24. Alenazi TH, Al Arbash H, El-Saed A, Alshamrani MM, Baffoe-Bonnie H, Arabi YM, et al. Identified Transmission Dynamics of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection during an Outbreak: Implications of an Overcrowded Emergency Department. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(4):675–9.
25. Infection MC, East M, Syndrome R. MERS CoV Enfeksiyonu. 2014;32–5.
26. Abdullah Assiri, M.D, Allison McGeer, M.D, Trish M. Perl, M.D, Connie S. Price, M.D, Abdullah A. Al Rabeeah, M.D, Derek A.T. Cummings, Ph.D, Zaki N. Alabdullatif, M.D M, Assad, M.D, Abdulmohsen Almulhim, M.D, Hatem Makhdoom, Ph.D, Hossam Madani PhD, Rafat Alhakeem, M.D, Jaffar A. Al-Tawfiq, M.D, Matthew Cotten, Ph.D SJW, Ph.D, Paul Kellam, Ph.D, Alimuddin I. Zumla, M.D, and Ziad A. Memish MD for the K, Team* MCI. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*. 2014;23(1):1–7.
27. Guery B, Poissy J, El Mansouf L, Séjourné C, Ettahar N, Lemaire X, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: A report of nosocomial transmission. *The Lancet*. 2013;381(9885):2265–72.
28. Kapoor M, Pringle K, Kumar A, Dearth S, Liu L, Lovchik J, et al. Clinical and laboratory findings of the first imported case of middle east respiratory syndrome coronavirus to the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(11):1511–8.
29. Das KM, Lee EY, Langer RD, Larsson SG. Middle east respiratory syndrome coronavirus: What does a radiologist need to know? *American Journal of Roentgenology*. 2016;206(6):1193–201.
30. NEMLİ SA, DEMİRDAL T. Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2016;17(2):77–83.
31. Bialek SR, Allen D, Alvarado-Ramy F, Arthur R, Balajee A, Bell D, et al. First confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in the United States, updated information on the epidemiology of MERS-CoV infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities - May 2014. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(7):1693–9.
32. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DAT, et al. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(5):407–16.
33. Tanımı V. COVID-19. 2020;1–2.
34. Öztan G, İşsever H. Yeni Koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu. *Istanbul University Institute of Health Sciences Journal of Advanced Research in Health Sciences*. 2020;3(2).

35. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568–76.
36. Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, Xiao X, Dimitrov DS, Raizada MK, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor. *Hypertension.* 2004;44(6):903–6.
37. Öztan G, İşsever H. Yeni Koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu. *Istanbul University Institute of Health Sciences Journal of Advanced Research in Health Sciences.* 2020;3(2).
38. Recher M, Leteurtre S, Javouhey E, Morin L, Baudin F, Rambaud J, et al. Risk of Admission to the Pediatric Intensive Care Unit for SARS-CoV-2 Delta and Omicron Infections. 2023;12:189–97.
39. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: Matched cohort study. *The BMJ.* 2021;372:1–10.
40. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med.* 2021;27(4):620–1.
41. Faria N, Mellan T, Whittaker C, Claro I. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil (preprint). *PesquisaBvsaludOrg.* 2021;821(May):1–45.
42. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet.* 2021;397(10293):2461–2.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA. *EU Website.* 2022;(June):2.
44. Yue C, Song W, Wang L, Jian F, Chen X, Gao F, et al. Enhanced transmissibility of XBB.1.5 is contributed by both strong ACE2 binding and antibody evasion. *bioRxiv [Internet].* 2023;2023.01.03.522427. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.03.522427v2%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.03.522427v2.abstract>
45. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science (1979).* 2022;376(6593).
46. March F, Receptor NT cell, Therapy G. C o r r e s p o n d e n c e Protection Associated with Previous SARS-CoV-2 Infection in Nicaragua. 2022;1–3.

47. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
48. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Limited neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.1 and BA.2 by convalescent and vaccine serum and monoclonal antibodies. *EBioMedicine*. 2022;82:104158.
49. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10332):1303–12.
50. Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 omicron variant in hamsters. 2020;(January).
51. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):440–8.
52. Delahoy MJ, Ujamaa D, Taylor CA, Cummings C, Anglin O, Holstein R, et al. Comparison of Influenza and Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalizations Among Children Younger Than 18 Years Old in the United States: FluSurv-NET (October-April 2017-2021) and COVID-NET (October 2020-September 2021). *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):E450–9.
53. Şik N, Özlü C, Karaoğlu Asrak H, Erbaş İC, Çakıl Güzin A, Atakul G, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 PCR positive cases in the pediatric emergency department. *Mikrobiyol Bul*. 2021;54(4):629–37.
54. Cura Yayla BC, Ozsurekci Y, Aykac K, Derin P, Lacinel Gürlevik S, Ilbay SG, et al. Characteristics and Management of Children With COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J*. 2020;341–7.
55. KILINÇ D, ÇAĞLAR S. Türkiye’de Bir Çocuk Acil Servisindeki COVID-19 Tanılı Çocukların Klinik Özellikleri. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*. 2021;3(3):141–6.
56. GÖKÇE A, ÖZER A, SÖYİLER V, GÜNDOĞDU ME. Bingöl İlindeki 18 Yaş Altı Covid 19 Çocuk Hastalarının Epidemiyolojik Özelliklerinin İncelenmesi. *Acta Medica Nicomedia*. 2021;90(October):3–6.
57. Mersin U, Bilim S, Yeşil E. Araştırma Makalesi Covid-19 t anılı çocuk olguların değerlendirilmesi : Tek merkez deneyimi Evaluation of children diagnosed with Covid-19 : A single center experience. 2023;16(2):270–9.
58. <https://covid19.saglik.gov.tr/>.

59. Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H, et al. Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19-COVID-NET, 14 States. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2022;71(7):271–8. Available from: <https://www.medrxiv.org/cgi/>
60. Hobbs C V., Martin LM, Kim SS, Kirmse BM, Haynie L, McGraw S, et al. Factors Associated with Positive SARS-CoV-2 Test Results in Outpatient Health Facilities and Emergency Departments Among Children and Adolescents Aged <18 Years — Mississippi, September–November 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(50):1925–9.
61. Torres JP, Piñera C. pt e d us cr ip t Ac ce pt e us cr.
62. Hobbs C V., Drobeniuc J, Kittle T, Williams J, et al. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence Among Persons Aged <18 Years — Mississippi, May–September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(9):312–5.
63. Krleza JL, Topic RZ, Stevanovic V, Lukic-Grlic A, Tabain I, Misak Z, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 infection among children in Children's Hospital Zagreb during the initial and second wave of COVID-19 pandemic in Croatia. *Biochem Med (Zagreb).* 2021;31(2):283–94.
64. Boehme KW, Kennedy JL, Snowden J, Owens SM, Kouassi M, Mann RL, et al. Pediatric SARS-CoV-2 Seroprevalence in Arkansas Over the First Year of the COVID-19 Pandemic. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(6):248–56.
65. Levorson RE, Christian E, Hunter B, Sayal J, Sun J, Bruce SA, et al. A cross-sectional investigation of SARS-CoV-2 seroprevalence and associated risk factors in children and adolescents in the United States. *PLoS One.* 2021;16(11 November):1–14.
66. Mercado-Reyes MM, Daza M, Pacheco A, Meneses-Gil MX, Galindo M, Catama J, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Children and Adolescents: Results From a Population-Based Survey in 10 Colombian Cities. *Glob Pediatr Health.* 2022;9.
67. Lee J, Choe YJ, Minn D, Kim JH. The Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Children During Early COVID-19 Pandemic in Korea: A Nationwide, Population-Based Study. *J Korean Med Sci.* 2022;37(44):1–9.
68. Sharma P, Basu S, Mishra S, Singh MM. Seroprevalence of immunoglobulin G antibodies against SARS-CoV-2 in children and adolescents in Delhi, India, from January to October 2021: a repeated cross-sectional analysis. *Osong Public Health Res Perspect.* 2022;13(3):184–90.
69. Mesihović-Dinarević S, Lisičić-Konaković M, Prguda-Mujić J, Jogunčić A. COVID-19 Seroprevalence in Children during Pandemic Waves in Sarajevo, a Single Center Experience. *Acta Med Acad.* 2023;52(1):56.

70. Zinszer K, Charland K, Pierce L, Saucier A, Mckinnon B, Hamelin M ève, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . infection-induced SARS-CoV-2 antibodies among a cohort of children and teenagers in Montréal , Canada. 2020;(January).
71. Khanam R, Islam MS, Rahman S, Ahmed S, Islam AA, Hasan T, et al. Seroprevalence and risk factors for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection in women and children in a rural district of Bangladesh: A cohort study. *J Glob Health*. 2022;12:1–10.
72. Frost HM, Geno Rasmussen C, Shorosh H, Pyle L, Bautista K, Frohnert BI, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies Among Healthy Children From Colorado From 2020 to 2021: A Brief Report. *J Prim Care Community Health*. 2023;14:0–3.
73. Ahmed A, Dewitt ME, Dantuluri KL, Castri P, Buahin A, Lagarde WH, et al. Characterisation of infection-induced SARS-CoV-2 seroprevalence amongst children and adolescents in North Carolina. *Epidemiol Infect*. 2023;151.
74. Children CC, July M, Brien SCO, Cole LD, Albanese BA, Mahon A, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Compared with Confirmed. 2023;29(5):929–36.
75. George CE, Inbaraj LR, Rajukutty S, Joan RF, Muthuraj S, Chandrasingh S. Seroprevalence of SARS CoV-2 among children after the second surge (June 2021) in a rural district of South India: Findings and lessons from a population-based survey. *Front Pediatr*. 2022;10(November):1–7.
76. Christa L. Walker, Igor Rudan, Li Liu HN. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. *Ann Oncol*. 2020;7(May):19–21.
77. Sidharthan S, Shaik S, Tomy C, Mohandas KS, Poornima B, George LS, et al. Seroprevalence of COVID-19 antibody among children aged 5-17 years in an urban and rural area of Ernakulam District, Kerala. *Indian J Public Health*. 2022;66(5):S66–70.

78. Jo DS. The Baseline Seroprevalence of SARS-CoV-2 Before the Omicron Surge in Korean Children – The Calm Before the Perfect Storm. *J Korean Med Sci.* 2022;37(44):5–6.
79. M D Anum S. Minhas Paul Scheel M.D. BGMDGLMDMSc MHMDMJMDMHSSRJMDDEMDMDMHMSAGHMD. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;(January):19–20. Available from: file:///C:/Users/HP/AppData/Local/Mendeley%0ALtd./Mendeley%0ADesktop/Downloaded/Anum%0AS.%0AMinhas,%0AM.D.,%0APaul%0AScheel,%0AM.D.,%0ABrian%0AGaribaldi,%0AM.D.,%0AGigi%0ALiu,%0AM.D.,%0AM.Sc.,%0AMaureen%0AHorton,%0AM.D.,%0AMark%0AJennings,%0AM.D.,%0AM.H.S
80. Flaxman S, Whittaker C, Semenova E, Rashid T, Parks RM, Blenkinsop A, et al. Assessment of COVID-19 as the Underlying Cause of Death Among Children and Young People Aged 0 to 19 Years in the US. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2253590.
81. Barber RM, Sorensen RJD, Pigott DM, Bisignano C, Carter A, Amlag JO, et al. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *The Lancet.* 2022;399(10344):2351–80.
82. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in. 2022;149(1).
83. Aloï M, Focht ÑG, Kang B, Turner D, Huang Y, Martí J, et al. Corona Virus Disease 2019 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric. 2020;70(6):727–33.
84. Calvo C, Udaondo C. COVID-19 in children with rheumatic diseases in the Spanish National Cohort EPICO-AEP. *Journal of Rheumatology.* 2021;48(7):1190–2.
85. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, Chen Y, Vedaraju Y, Faughnan L, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. 2020;(January).
86. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672–5.

87. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods before and after Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1156–63.
88. Bouton TC, Atarere J, Turcinovic J, Seitz S, Sher-Jan C, Gilbert M, et al. Viral dynamics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *medRxiv.* 2022;1–24.
89. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465–9.
90. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthei DM, Bachman MA, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. 2020;(Xx Xxxx):1–5.
91. Fei Xiao, Jing Sun, Yonghao Xu, Fang Li, Xiaofang Huang, Heying Li, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1920–2.
92. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of sars-cov-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69–79.
93. Carolina N. Multiple COVID-19 Clusters on a University Campus —. 2020;69(39):1416–8.
94. Otter JA, Zhou J, Price JR, Reeves L, Zhu N, Randell P. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this with acknowledgement of the original source . These permissions are SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the first and second pandemic waves. 2020;(January).
95. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings — Chicago, Illinois, February–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):446–50.
96. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice. *Morbidity and Mortality Weekly Report High* [Internet]. 2020;69(19):606–10. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6919e6.htm>
97. Bikbov B. Transmission of sars-cov-2. *Ann Intern Med.* 2021;174(7):1036–7.

98. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding among Asymptomatic and Symptomatic Patients with SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1447–52.
99. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *The Lancet.* 2021;397(10269):93–4.
100. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-CLINICAL — ALIMENTARY TRACT Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(January).
101. Building H rise, Kang M, Wei J, Yuan J, Guo J, Zhang Y, et al. O RIGINAL R ESEARCH Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a .:1–8.
102. Organization WH, Joint MC. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 [Internet]. 2020;2019(February):16–24. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
103. Authorizations EU. COVID-19 Resource List CDC Resources World Health Organization Resources. 2019;18–9.
104. uptodate.com.
105. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *Journal of Hospital Infection.* 2020;92(January):235–50.
106. Munger E, Molenkamp R, Spek A Van Der, Tolsma P, Rietveld A. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. 2021;177(January):172–7.
107. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Factors Associated with Household Transmission of SARS-CoV-2: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):1–15.
108. Zimmerman KO, Brookhart MA, Kalu IC, Boutzoukas AE, McGann KA, Smith MJ, et al. Community SARS-CoV-2 Surge and Within-School Transmission. 2023;148(4):1–15.

109. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2022;1–11.
110. Italia C. Vertical transmission of coronavirus disease 2019 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019 e positive mothers and neonates at birth. 2020;(August):1–4.
111. Bertero L, Borella F, Botta G, Carosso A, Cosma S, Bovetti M, et al. Placenta histopathology in SARS-CoV-2 infection: analysis of a consecutive series and comparison with control cohorts. *Virchows Archiv*. 2021;479(4):715–28.
112. Zhu F cai, Li Y hua, Guan X hua, Hou L hua, Wang W juan, Li J xin, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are Safety , tolerability , and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine : 2020;(January).
113. The clinical characteristics of COVID-19: a retrospective analysis of 104 patients from the outbreak on board the Diamond Princess cruise ship in Japan. 2020;
114. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(21):2191–2.
115. Van Den Brand JMA, Smits SL, Haagmans BL. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Pathology*. 2015;235(2):175–84.
116. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(13):1239–42.
117. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759–65.
118. Letters to the Editor. 2022;41(7):4107.

119. Mungan I, Mehmet A, Kanburoglu K, Tayman C, Yekta M. Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late - onset COVID - 19 : 1 - year data of Turkish Neonatal Society. 2022;1933–42.
120. Scottoni F, Giobbe GG, Zambaiti E, Khalaf S, Sebire NJ, Curry J, et al. Intussusception and COVID-19 in Infants: Evidence for an Etiopathologic Correlation. *Pediatrics*. 2022;149(6).
121. Mph KW, Young CC, Mph AMJ, Mph MMN, Dapul H, Maamari M, et al. Frequency , Characteristics and Complications of COVID-19 in Hospitalized Infants. 2022;41(3):81–6.
122. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics , treatment and outcomes of paediatric COVID-19 : a systematic review and meta- analysis. 2021;(January):440–8.
123. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(15):1–7.
124. Antoon JW, Hall M, Howard LM, Herndon A, Freundlich KL, Grijalva CG, et al. COVID-19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics*. 2022;150(5):1–10.
125. LaRovere KL, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Kucukak S, Irby K, et al. Changes in Distribution of Severe Neurologic Involvement in US Pediatric Inpatients With COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in 2021 vs 2020. *JAMA Neurol*. 2023;80(1):91–8.
126. Iijima H, Kubota M, Ogimi C. Change in Seizure Incidence in Febrile Children With COVID-19 in the Era of Omicron Variant of Concern. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022;11(11):514–7.
127. Author C, Beril D, Dilber B, Gökçe Gayretli Aydın Z, Yeşilbaş O, Sağ E, et al. Neurological manifestations of paediatric acute COVID infections: A single centre experience Short running title: Evaluation of neurological manifestations in children of a paediatric COVID-19 center. 2021;
128. Editor D. Comment on ‘ Cutaneous manifestations in COVID-19 : a first perspective ’ by Recalcati S Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. 2020;299–300.

129. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, Ganigara M, Mitchell E, Schleien C. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection , including drug-induced changes in the corrected QT interval. 2020;(January).
130. Chima M, Williams D, Thomas NJ, Krawiec C. COVID-19-associated pulmonary embolism in pediatric patients. *Hosp Pediatr*. 2021;11(6):E90–4.
131. Raina R, Mawby I, Chakraborty R, Sethi SK, Mathur K, Mahesh S, et al. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data. *PLoS One*. 2022;17(4 April):1–11.
132. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Toso S, Alexopoulou E, Almanza J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2020;50(9):1217–30.
133. Wong C, Lam H, Ho-Tung Fong, Ambrose Ting Leung S, Wing-Yan Chin, Thomas, Shing Yen Lo C, Mei-Sze Lui M, Chun Yin Lee J, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2020;xxx.
134. BAYRAM ILIKAN G, GÜMÜŞ M. Çocuklarda Covid-1Radyolojisi. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2020;26–33.
135. Taşkın EÇ, Erbaş İC, Sütçü M, Kocabaş E, Sağlık D, Dsö Ö, et al. Akciğer Grafisi , B ilgisayarlı Tomografi Endikasyonları ve Potansiyel Riskleri Hatice Karaoğlu Asrak , Nurşen Belet , Ayşe Çakıl Güzin , Canan Özlü , Ceren Akciğer Radyografisi Bilgisayarlı Tomografi (Toraks BT). 2020;
136. Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, Gutierrez MJ, Sharma K, Linguraru MG. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):252–63.
137. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):231–8.

138. K  m  rc  oğlu BE. COVID-19 Tanısal Yaklaşım COVID-19 Diagnostic Approaches. 2022;36(Supp 1):5–9.
139. Recommendations to Healthcare Providers on Interpreting Antigen Test Results for. :19.
140. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. J Med Virol. 2020;92(7):903–8.
141. ŐİRİN MC, SESLİ  ETİN E, ARIDOğAN B. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı. SD  Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;28(COVID-19  ZEL SAYI):137–45.
142. Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. The role of antibody testing for sars-cov-2: Is there one? J Clin Microbiol. 2020;58(8):1–7.
143. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . 2020;(January).
144. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. Nat Commun. 2020;11(1):1–16.
145. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. Sci Transl Med. 2020;12(546):1–6.
146. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. Sci Transl Med. 2020;12(546):1–6.
147. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
148. Dan B.  ocuk hasta yönetimi ve tedavi. 2022;19.

149. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS – CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19 : Version 1. 2020;72(11):1791–805.
150. World Health Organization. a Clinical Case Definition for Post Covid-19 Condition in Children and Adolescents By Expert Consensus. 2023;(February):1–99.
151. ERBAY A. Uzamış COVID: Yeni bir tanım. Bozok Tıp Dergisi. 2020;(3):3–6.
152. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *The Lancet*. 2022;400(10360):1305–20.
153. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061–9.
154. McMichael TM, Clark S, Pogojans S, Kay M, Lewis J, Baer A. COVID-19 in a Long-Term Care Facility — King County , Washington ,. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(12):339–42.
155. Karan A, Klompas M, Tucker R, Baker M, Vaidya V, Rhee C. The Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission from Patients With Undiagnosed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) to Roommates in a Large Academic Medical Center. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(6):1097–100.
156. Chow EJ, Schwartz NG, Tobolowsky FA, Zacks RLT, Huntington-Frazier M, Reddy SC, et al. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel with SARS-CoV-2 Infection in King County, Washington. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(20):2087–9.
157. Brekle B. Infection prevention and control. *The Great Ormond Street Hospital: Manual of Children and Young People's Nursing Practices: Second Edition*. 2021;(December):217–47.
158. Islam N, Sharp SJ, Chowell G, Shabnam S, Kawachi I, Lacey B, et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: Natural experiment in 149 countries. *The BMJ*. 2020;370:1–10.
159. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Elecsys Anti-SARS-CoV-2 cobas e 411. 2020;

160. yılında Hacettepe – Taş Kitapçılık Ltd. Şti. Sağlık Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğünün Yeterliliği. 2000;
161. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. 2020;(January).
162. Chan CW, Parker K, Tesic V, Baldwin A, Tang NY, Van Wijk XMR, et al. Analytical and Clinical Evaluation of the Automated Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Antibody Assay on the Roche cobas e602 Analyzer. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(5):620–6.
163. Paulo S, Regina P. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in schoolchildren in the city of. 2023;57(Suppl 1):1–13.
164. Cavalcante V, Júnior P, Francisco L, Gonçalves W, Brazil A, Júnior V, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . Prevalence of COVID-19 in children , adolescents and adults in remote education situations in the city of Fortaleza , Brazil. 2020;(January).
165. Chowdhury S, Chakraborty P pratim. Universal health coverage - There is more to it than meets the eye. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(2):169–70.
166. Ayora-Talavera G, Kirstein OD, Puerta-Guardo H, Barrera-Fuentes GA, Ortegòn-Abud D, Che-Mendoza A, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in a pediatric cohort of unvaccinated children in Mérida, Yucatán, México. *PLOS Global Public Health*. 2022;2(6):e0000354.

167. Asseri AA, Alsabaani A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 among Children Visiting a Tertiary Hospital during the Prevaccination Period, Southwest Region, Saudi Arabia. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(8):1–9.
168. Mari A, Garancini N, Barcellini L, Zuccotti GV, Alberti L, Gaia P, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence Among School-Age Children in Milan: How Has It Changed With the Fourth Pandemic Wave? *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022;41(8):E344–5.
169. Brinkmann F, Diebner HH, Matenar C, Schlegtendal A, Eitner L, Timmesfeld N, et al. Seroconversion rate and socio-economic and ethnic risk factors for SARS-CoV-2 infection in children in a population-based cohort, Germany, June 2020 to February 2021. *Eurosurveillance*. 2022;27(37):1–6.
170. Boey L, Roelants M, Merckx J, Hens N, Desombere I, Duysburgh E, et al. Age-dependent seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in school-aged children from areas with low and high community transmission. *Eur J Pediatr*. 2022;181(2):571–8.
171. Ratcliffe H, Tiley KS, Andrews N, Amirthalingam G, Vichos I, Morey E, et al. Community seroprevalence of SARS-CoV-2 in children and adolescents in England, 2019-2021. *Arch Dis Child*. 2022;108(2):123–30.
172. Harthaller T, Borena W, Bante D, Schäfer H, Strallhofer O, Zöggeler T, et al. High Prevalence of Undocumented SARS-CoV-2 Infections in the Pediatric Population of the Tyrolean District of Schwaz. *Viruses*. 2022;14(10):1–12.
173. Comar M, Benvenuto S, Lazzerini M, Fedele G, Barbi E, Amaddeo A, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in Italian pediatric population: a regional seroepidemiological study. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):1–6.

8. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 10)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘KTÜ Farabi Hastanesine Başvuran Çocuk Hastalarda COVID-19 Seroprevalansının Belirlenmesi’dir.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada hastanemize başvuran sağlıklı çocuklarda COVID-19 sıklığını tespit etmek amaç edinilmiştir. Böylece çocuklarda toplumsal COVID-19 bulaşıklığının ne düzeyde olduğunu tespit etmiş olacağız.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1 - 18 yaş arası sağlıklı çocuklar

KATILMAMA KOŞULLARI NEDİR?

1. Son 1 hafta içinde antibiyotik tedavisi alan yada hastanede yatış öyküsü olan hastalar
2. İmmünespresif tedavi alanlar
3. Malignite tanısı olanlar
4. Aşılı olanlar

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu çalışmada, KTÜ Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran çocuklarda COVID-19 virüsünün spike proteinine karşı gelişmiş total antikor düzeyi çalışılacaktır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Bu araştırmanın yaklaşık 500 kişi üzerinde yapılması planlanmaktadır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Çalışmamız hastaların toplanması: üç (3) ay
Verilerin dokümü ve verilerimizin bilgisayara girilip yazılması süreci 3 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Çocuklar COVID-19 hastalığını genel olarak asemptomatik veya erişkinlere göre daha hafif olarak geçirmektedir. Ülkemizden ve dünyadan bildirilen çalışmalardan elde edilen veriler de çocukların klinik tablosunun daha hafif olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenlerle çocuklarda COVID-19 tanısına yönelik tetkikler de daha az kullanılmakta ve hastalığın çocuklardaki yaygınlığı net olarak bilinmemektedir. Ayrıca, son dönemlerde, çocuklarda COVID-19 geçirildikten sonra morbidite ve mortalitesi yüksek olan aşırı inflamatuvar yanıt ile ilişkili klinik tablo (MIS-C) da görülmeye başlanmıştır. Hem bu riski öngörmüş hem de çocuklarda COVID-19 hastalığının çocuklardaki seroprevalansını ortaya koymuş olacağız.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sadece kan tahlili yapılacağı için herhangi bir risk faktörü yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Kronik hastalığı olan, malignite tanısı olan ve son 1 hafta içinde hastanede yatış öyküsü olan hastalar.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar beklenilmemektedir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğumuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma için gerekli olan malzemeler, KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri'ne sunulacak projeden elde edilecek destek ile sağlanacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Bilimsel Araştırma Projeler Birimi

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Rutin muayenede testler yapıldığı için sizlere bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; reddetme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de onayınız doğrultusunda gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDIR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren dört sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir

gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 2: Hasta İzlem Formu

Hasta İzlem Formu

1. Yaş:
2. Cinsiyet:
3. Doğum Tarihi:
4. Kilo (.....p)
5. Boy: (.....p)
6. Geldiği Yer
6.1. Şehir Merkezi:
6.2. Köy:
7. Sigara içme
7.1. Evet:
7.2. Hayır:
7.2.1. Sigara Teması:
7.2.1.1. Evet: Temas Süresi
7.2.1.2. Hayır:
8. Sık Enfeksiyon geçirme öyküsü var mı?
8.1. Evet Yılda kez
8.2. Hayır
9. Ailede Önemli hastalık öyküsü var mı?
9.1. Evet
9.1.1. Diyabet
9.1.2. Hipertansiyon
9.1.3. Kanseri:
9.1.4. Diğer:
10. Başvuru öncesinde Covid 19 düşündürülen semptom varlığı;
10.1. Evet
10.1.1. Ateş
10.1.2. Öksürük
10.1.3. Nefes darlığı
10.1.4. Bulantı
10.1.5. Kusma
10.1.6. İshal
10.1.7. Karın ağrısı
10.1.8. Döküntü
10.1.9. Baş ağrısı
10.1.10. Eklem ağrısı
10.1.11. Halsizlik
10.1.12. Tat koku kaybı
10.2. Hayır
11. Enfeksiyon Geçirdi ise;
11.1. Yatarak tedavi aldı
11.2. Ayaktan tedavi aldı
11.3. Tedavi almadı
12. Covid-19 hastalığı geçirdi mi?
12.1. Evet
12.2. Hayır
12.2.1. Covid-19 temas öyküsü var mı
12.2.2. Aile bireylerinde Covid-19 geçirme öyküsü var mı
12.2.3. Aile bireylerinde Covid-19 temas öyküsü var mı