

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

COVID-19 POZİTİFLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA
LONG COVID DURUMU

UZMANLIK TEZİ
Dr. Duygu DİLBER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan TEZER

ANKARA
Mayıs-2023

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

COVID-19 POZİTİFLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA
LONG COVID DURUMU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu DİLBER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan TEZER

ANKARA

Mayıs-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun BİDECİ başta olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer tüm hocalarıma,

Asistanlık sürecimde, tez çalışmamda bana yol gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, meslek hayatım için tüm seçimlerimde ve gireceğim yollarda öğütlerini asla aklımdan çıkarmayacağım, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hasan TEZER'e,

“Yeryüzünde gördüğümüz her şey kadının eseridir” diyen Ata'mın yolunda ilerlememi sağlayan, canlarım babam, annem, kardeşlerim Melisa, Burcu ve eşi Okan'a, ailemin güçlü ve güzel kadınları bugünlerin büyük emektarları babaannem, halam, yengem, kuzenlerim Zümrüt, Pınar ve Meltem'e, kadınların kıymetini bilen ve yollarını açan Ali dedem, amcam, Ufuk abim ve Kemal'e

İyi günde kötü günde uzak şehirlerde de olsa gönlümde olan can dostlarım Özlem, Gülnur ve Fatma Nur'a, hayatımın zor günlerini güzelleştiren ve huzur katan Buğra'ya, asistanlık sürecinde beraber çalıştığım başta Aybüke, Elif ve Sezin olmak üzere tüm asistan ve mesai arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu DİLBER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	7
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID -19	3
2.1.1. COVID -19 hastalığı.....	3
2.1.2 COVID -19 klinik bulguları	6
2.1.3 Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C)	8
2.1.4 Tanı yöntemleri	9
2.1.5 COVID - 19 tedavisi.....	11
2.1.6. Aşılama.....	13
2.2. Postenfeksiyöz kronik semptom görülen durumlar	14
2.3. LONG COVID.....	15
2.3.1. Çocuklarda Long COVID Tanımı.....	15
2.3.2. Long COVID patofizyolojisi	17
2.3.3. Long COVID risk faktörleri	18

2.3.4. Long COVID organ ve sistem etkileri.....	18
2.3.5. COVID sonrası durum için değerlendirme araçları.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri	21
3.2. Çalışma Şekli.....	22
3.3. Değerlendirilen veriler	22
3.4. Etik kurul onayı.....	23
3.5. İstatiksel değerlendirme	24
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKÇA.....	50
8. ÖZET	59
9.SUMMARY.....	61
10. EKLER.....	63
Ek-1 Olgu Formu.....	63

KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelit
AKI	: Akut böbrek hasarı
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
BNP	: Beyin natriüretik peptidi
CD4	: Diferansiyasyon kümesi 4
CDC	: Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
DHEB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EVH	: Ebola virüs hastalığı
FDA	: Gıda ve ilaç idaresi

GBS	: Guillain Barre Sendromu
ICD-10	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10
IL-6	: İnterlökin 6
KH	: Kawasaki Hastalığı
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MERS	: Ortadoğu solunum sendromu
MIS-C	: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom
PASC	: Akut covid sonrası seke
PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Kısmi protrombin zamanı
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PZR	: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS-CoV-2	: Şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs 2
sHLH/MAS	: Sekonder Hemofagositik Lenfhistiositoz/Makrofaj Aktivasyon Sendromu
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistiksel paket
Th 17	: Yardımcı t hücresi 17
TSS	: Toksik Şok Sendromu
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19: çocuklarda klinik belirtiler	7
Tablo 2. CDC MISC vaka tanımı	10
Tablo 3. DSÖ MISC vaka tanımı	11
Tablo 4. Long COVID için değerlendirme araçları	20
Tablo 5. Hastaların enfeksiyonu geçirdikleri zaman periyodları	23
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri.....	27
Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik verileri	28
Tablo 8. Hastaların uzamış semptom durumları	29
Tablo 9. Uzamış semptomların oranları ve ortalama süreleri	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2 virüs hücre yapısı	3
Şekil 2. Koronavirüs varyant evrimi	4
Şekil 3. Ciddi COVID hastalığı için risk faktörleri.....	5
Şekil 4. Çalışma Grubundaki Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	25
Şekil 5. Zaman periyotlarına göre çalışmadaki hastaların sayıları.....	26
Şekil 6. Hastaların yatış durumu ile uzamış öksürük şikayeti arasındaki ilişki	33

1. GİRİŞ

COVID - 19 hastalığı Çin'in Wuhan kentinde 2019 Aralık ayında bir dizi pnömoni vakası gelişmesi sonrası, insanlarda yeni tespit edilmiş Coronavirus (2019-nCoV) virüsü ile bulaşan hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Dünyada ve ülkemizdeki verilere bakıldığında, tüm COVID-19 vakaları içerisinde pediatrik vakalar %17-18 kadarını oluşturmaktadır. Çocuklarda SARS-CoV-2 (Şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs 2) enfeksiyonlarının klinik spektrumu asemptomatik hastalıktan, hayati tehdit edici boyuta kadar değişmektedir (2).

Çocuklar ve ergenler arasında yaygın olarak bildirilen semptomlar; ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, rinore, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bulantı/kusma, karın ağrısı, ishal, koku/tat kaybı olarak bilinmektedir (konuşamayan çocuklarda, bu katı gıdalardan kaçınma veya reddetme olarak görülebilir) (3).

Hastalık konusunda tecrübeler arttıkça, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra, başka bir hastalıkla açıklanamayan uzun süreli semptomları olan hastalar dikkat çekmiştir. Önce yetişkinlerde fark edilen ve daha önceki koronavirüs salgınlarından bilinen kalıcı semptomların olması, COVID-19 (Koronavirüs hastalığı) sonrasında da benzer sorunların yaşanabileceğini düşündürmüştür (4). Literatürdeki çalışmalar gözden geçirildiğinde, bu konuda erişkinlerle ilişkili birçok çalışma varken, çocuklar ve ergenler arasındaki çalışmalar az sayıdadır (5).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından çok çeşitli kalıcı, tekrarlayan veya yeni fiziksel hastalıklar için "COVID-19

sonrası durum" şemsiye terimi belirlenmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan (herhangi bir şiddette) ≥ 4 hafta sonra mevcut olan ruh sağlığı semptomları ve durumlar için aynı zamanda "Long COVID" veya "SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akut sonrası sekeli" (post acute sequelae covid-PASC) olarak adlandırılmıştır (5, 6).

Çocuklarda Long COVID için yaygın olarak bildirilen semptomlar yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, uyku bozukluğu, kas ve eklem ağrısı, solunum problemleri, çarpıntı ve değişmiş koku veya tat alma duyusunu içerir (7). Ancak DSÖ'nün geniş bir tıbbi veri tabanı kullanarak yapmış olduğu son çalışmada COVID-19 hastalarında çeşitli semptom ve durumların solunum belirti ve semptomları, kas bozuklukları, nörolojik durumlar, anksiyete, korkuyla ilgili bozukluklar ve uyku bozuklukları ortaya çıkma olasılığı, COVID-19 olmayan hastalara göre daha az olduğu saptanmıştır (5).

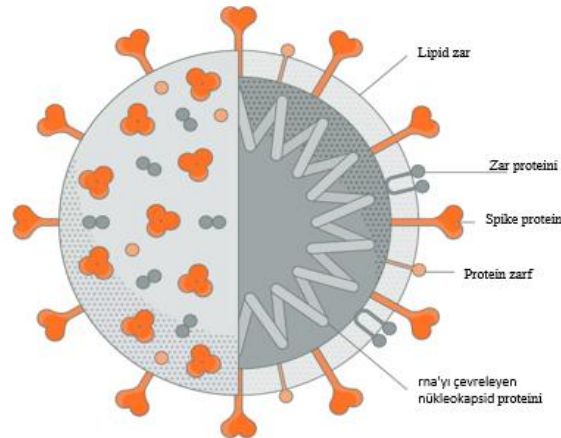
Çocuklarda COVID-19 sonrası durum ile ilgili çalışmaların yetersiz olması sebebiyle hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı tarafından ayaktan ve yatarak COVID 19 tanısı alan hastaların COVID enfeksiyon süreci ve sonrasındaki semptomları taranarak, erişkinlerde görülen Long COVID durumunun olup olmadığının bakılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. COVID -19

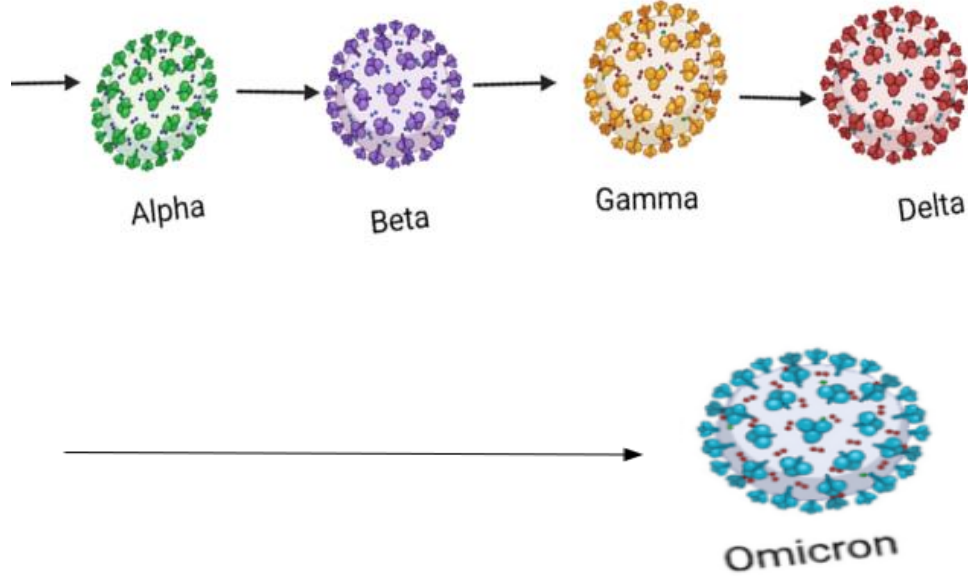
2.1.1. COVID -19 hastalığı

Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının kliniği asemptomatik hastalıktan, hayatı tehdit edici boyuta kadar değiştiği bilinmektedir (2). Etken olan Koronavirüsler memelilerde ve kuşlarda hastalığa neden olan zoonotik virüstür. Zarftaki glikoproteinlerin şekli nedeniyle elektron mikroskobu altında taç benzeri bir görünüme sahip, zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir (8). *Nidovirales* takımı olan *Coronaviridae* familyasına ait bir RNA virüsü olup, hücre girişi Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörü üzerindedir. Çocuklarda hafif hastalık geçirilmesi için birçok sebep ortaya konsada, çocuklarda ACE-2 reseptörünün düşük gen ekspresyonu nedeniyle, yetişkinlere kıyasla daha hafif akciğer belirtilerinin olduğu düşünülmektedir (8-11).



Şekil 1. SARS-CoV-2 virüs hücre yapısı

Diğer virüsler gibi Koronavirüs de mutasyonlar ile değişime uğramaktadır (12, 13). COVID-19 ilk olarak Çin’de bildirilmiştir. Sonrasında ise, ilk varyant olan Alfa varyant Birleşik Krallık’ta rapor edildi. Sırasıyla varyantlar; 2020 son aylarında Beta (Güney Afrika), Gamma (Brezilya) ve Delta (Hindistan) olarak izlenmiştir. Bununla birlikte gözlemler yeni varyantın mutlaka öncekinden daha ölümcül veya şiddetli olmadığını, ancak bulaşıcılığın yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu evrimleşme sırasında paralel olarak seyir göstermeyen bir varyant olan Omicron ilk olarak 2021 Kasım ayında Güney Afrika’da tespit edilmiştir. Omicron varyantında ciddi hastalık ve ölüm riskinin azaldığı saptanmıştır (13, 14).

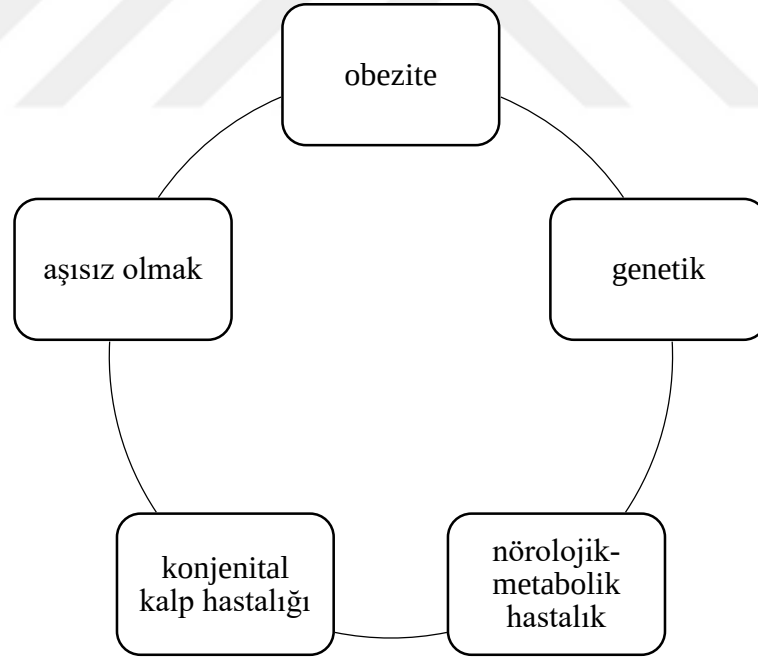


Şekil 2. Koronavirüs varyant evrimi

Hastalık esas olarak damlacık yolu ile bulaşmakla birlikte temas bulaşı da etkilidir (1, 15, 16).

COVID-19'un kuluçka sresinin 14 güne kadar uzayacağı bilinmektedir, ancak yapılan araştırmalar, kuluçka sürelerinin virüsün varyantına göre farklılık gösterebileceğini göstermiştir. Delta varyant baskın olduğu dönemde yürütülen bir çalışmada, ortalama 4,3 günlük bir kuluçka süresi bildirilirken, Alfa ve Beta dahil diğer varyantların ortalama kuluçka süreleri 5 gün olarak bildirilmiştir (17)

Çocuklarda ciddi hastalık için risk faktörleri yapılan çalışmalarda obezite, genetik, metabolik veya nörolojik hastalık varlığı, konjenital kalp hastalığı ve aşısız olma durumu olarak grlmştir (18).



şekil 3. Ciddi COVID hastalığı için risk faktörleri

2.1.2 COVID -19 klinik bulguları

Amerika Birleşik Devletleri'nde Mart 2020 ile Aralık 2021 arasında laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 18 yaşından küçük 82.798 çocuğun incelemesinde, % 66'sının asemptomatik, % 27'sinin hafif şiddette, yüzde 5'inin orta derecede şiddetli (pnömoni, gastroenterit, dehidratasyon gibi) ve yüzde 2'sinin şiddetli (yoğun bakım ünitesine [YBÜ] yatış veya mekanik ventilasyon gereksinimi) olduğu saptanmıştır (19).

Asemptomatik pediatrik COVID-19 vakalarının bildirilen toplam yüzdesi, %15 ile %65 arasında değişmektedir (20). Kızlar ve erkekler eşit oranda etkilenmektedir (21, 22). Çocuklarda COVID-19'un en yaygın semptomları ateş ve öksürük iken, birçok çocukta boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı, yorgunluk, nefes darlığı veya mide bulantısı, kusma veya ishal dahil gastrointestinal semptomlar tarif edilmiştir. "COVID toes", anosmi ve krup gibi atipik sunumlar da mevcuttur. Yetişkinler ile çocukların şiddetli enfeksiyon kliniği benzerdir. Çocuklar solunum yetmezliği, miyokardit, şok, akut böbrek yetmezliği, koagülopati, nörolojik tutulum (ensefalopati, inme, serebral ödem, Guillain-Barré sendromu) ve çoklu sistem organ yetmezliği ile başvurabilir (20, 22-25). COVID-19 hastalığında yaygın görülen bulgular tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. COVID-19: çocuklarda klinik belirtiler

Genel semptomlar	Kardiyovasküler Sistem	Gastrointestinal Sistem	Nörolojik sistem	Oküler bulgular	Renal bulgular	Cilt bulguları
Ateş	Aritmi	Karın ağrısı	Ensefalopati	Gözde sulanma	Akut böbrek hasarı	Ürtiker
Nefes darlığı	Kardiyak arrest	İshal	İskemik inme	Kızarıklık		Makülopapüler döküntü
Öksürük	Pulmoner emboli	Kusma	Guillain-Barré sendromu	Göz ağrısı		Veziküler döküntü
Miyalji	Kardiyomiyopati	Kolestaz	Santral sinir sistemi enfeksiyonu	Konjonktival konjesyon		Livedo retikularis
Yorgunluk	Miyokardit	Pankreatit	Akut serebral ödem			
Rinore /nazal konjesyon	Kardiyojenik şok	Hepatit	ADEM			
Koku-tat kaybı	Koagülasyon anomalisi		Santral venöz sinüs trombozu			
Bulantı/kusma	Akut perikardit		Baş ağrısı			

2.1.3 Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C)

Nisan 2020’de Birleşik Krallık’ta gelen raporlar ile çocuklarda Kawasaki Hastalığı (KH)’nın inkomplet tipi veya Toksik Şok Sendromu (TSS)’na benzer 8 hastalık bir vaka serisi tanımlandı (26). Bu vakalarda, en az 4 gündür olan ateş yüksekliğine ek yaygın olarak gastrointestinal semptomlar; ayrıca konjonktivit ve döküntü dahil olmak üzere KH’ni anımsatan mukokutanöz semptomlar; baş ağrısı, sinirlilik ve ensefalopati gibi nörolojik bulgularının olduğu belirtilmiştir (27).

İnkomplet KH, TSS veya sekonder Hemofagositik Lenfhistiyositoz/Makrofaj Aktivasyon Sendromu (SHLH/MAS) benzeri olarak tarif edilen MIS-C hastalığının semptomatik veya asemptomatik COVID-19 enfeksiyonunu takiben görülen inflamasyon ile ilişkili gecikmiş bir immünolojik fenomen olduğu düşünülmektedir (27).

Dünya Sağlık Örgütü ve CDC (Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi) tarafından hastalık için benzer kriterlere sahip tanımlamalar yapılmıştır. DSÖ’ye göre 20 yaşından küçük, en az üç gündür ateş yüksekliği olan, en az iki multisistemik klinik belirtisi olan, inflamatuvar belirteçleri yüksek, bakteriyel enfeksiyonların dışlandığı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı belirlenen vakalar MIS-C kabul edilmektedir (28). CDC’ye göre 21 yaşın altında olan en az 24 saattir 38⁰C ölçülen veya 24 saatten uzun süredir subjektif ateş bulgusu olan, laboratuvar parametrelerinde inflamatuvar belirteçleri saptanan, kardiyovasküler, solunum, renal, nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik sistemlerinden en az ikisinde tutulumu olan, hastane yatışı gerektiren şiddetli hastalığı olan, başka bir tanı ile

açıklanamayan, geçirilmiş veya mevcut SARS-CoV-2 kanıtı olan hastalar MIS-C kabul edilmektedir (29).

Long COVID, COVID -19 hastalığı geçiren pediatrik bir hastada çoklu sistem tutulumu ve paraklinik enflamasyon ile karakterize akut bir durum olan MIS-C ile karıştırılmamalıdır (30).

2.1.4 Tanı yöntemleri

SARS-CoV-2 için nükleik asit amplifikasyon testleri COVID-19'un teşhisi için altın standarttır (20, 31). Ticari olarak temin edilebilen birkaç SARS-CoV-2 RT- PZR testi vardır (32). CDC şu anda mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının ilk teşhis testi için nazofaringeal veya orofaringeal numunelerin toplanmasını önermektedir (33). Ek olarak antijen bazlı immünolojik testler vardır. Antijen testleri hastanın kliniği, temas durumu gibi faktörlerle yorumlanmaktadır. Mevcut Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Düzenlem Kurumu (Food and Drug Administration [FDA]) onaylı antijen testleri kullanılmakta olup, bu testlerin özgüllüğü yüksek olması sebebiyle, genel olarak semptomatik bir hasta için antijen testlerinin pozitifliğine güvenilebileceği belirtilmektedir (34).

Tablo 2. CDC MISC vaka tanımı

4 kriterin tümü karşılanmalıdır:
1. Yaş <21 yıl
2. Aşağıdakilerin tümü dahil olmak üzere MIS-C ile uyumlu klinik; ☐ Ateş: • ≥ 24 saat süreyle $>38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) belgelenmiş ateş veya • ≥ 24 saat süren subjektif ateş ☐ Enflamasyonun laboratuvar kanıtı • Aşağıdakilerden herhangi biri dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere: - o CRP, ESR yüksekliği - o Yüksek fibrinojen düzeyi - o Yüksek prokalsitonin düzeyi - o Yüksek D-dimer düzeyi - o Ferritin yüksekliği - o Yüksek LDH - o IL-6 yüksekliği - o Nötrofili - o Lenfositopeni - o Hipoalbuminemi ☐ Çoklu sistem katılımı; 2 veya daha fazla organ sistemi dahil: - o Kardiyovasküler (örneğin, şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal ekokardiyogram, aritmi) - o Solunum (örneğin, pnömoni, ARDS, pulmoner emboli) - o Böbrek (örneğin ABH, böbrek yetmezliği) - o Nörolojik (örneğin, nöbet, inme, aseptik menenjit) - o Hematolojik (örneğin, koagülopati) - o Gastrointestinal (karın ağrısı, kusma, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme, ileus, gastrointestinal kanama) - o Dermatolojik (örn. eritroderma, mukozit, diğer döküntüler) ☐ Hastaneye yatmayı gerektiren ağır hastalık
3. Alternatif tanı ile açıklanamaması
4. Yakın zamanda veya mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti ☐ Aşağıdakilerden herhangi biri: • Pozitif SARS-CoV-2 RT- PZR • Pozitif seroloji • Pozitif antijen testi • Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde -19 maruziyeti

Tablo 3. DSÖ MISC vaka tanımı

6 kriterin tümü karşılanmalıdır:
1. 0 ile 19 yaş arası
2. ≥ 3 gün ateş
3.Çoklu sistem tutulumunun klinik belirtileri (aşağıdakilerden en az 2 tanesi): ☐ Döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz inflamasyon belirtileri (ağız, eller veya ayaklar) ☐ Hipotansiyon veya şok ☐ Kardiyak işlev bozukluğu, perikardit, valvülit veya koroner anormallikler (ekokardiyografik bulgular veya yüksek troponin/BNP dahil) ☐ Koagülopati kanıtı (uzamış PT veya PTT; yüksek D-dimer) ☐ Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma veya karın ağrısı)
4.Yüksek inflamasyon belirteçleri (örn., ESR, CRP veya prokalsitonin)
5.Bakteriyel sepsis ve stafilokokal/streptokokal toksik şok sendromları dahil olmak üzere başka bariz mikrobiyal inflamasyon nedeni yok
6.SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı; ☐ Aşağıdakilerden herhangi biri: • Pozitif SARS-CoV-2 RT- PZR • Pozitif seroloji • pozitif antijen testi • COVID-19'lu bir bireyle temas

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; MIS-C: çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom; CRP: C-reaktif protein; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı; LDH: laktat dehidrojenaz; IL-6: interlökin 6; BNP: beyin natriüretik peptidi; ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu; AKI: akut böbrek hasarı; SARS-CoV-2: şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; RT- PZR: ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu; COVID-19: koronavirüs hastalığı 2019; PT: protrombin zamanı; PTT: kısmi protrombin zamanı.(35)

2.1.5 COVID - 19 tedavisi

Çocuklarda COVID -19'a yönelik etkinliği kanıtlanmış net bir tedavi yoktur. Çocuklarda ana tedavi protokolü destek tedavisi, komplikasyonların önlenmesi ve yönetimini içerir (36, 37). Sıtma tedavisi ve önlenmesi için kullanılan hid-

roksiklorokin salgının başlangıcında tüm dünyada yaygın olarak kullanılmış olsa da, belirgin yararı olmaması ve toksisitesinin yüksek olması nedeni ile Haziran 2020'de FDA ciddi COVID-19 hastalarında bu ajanlar için acil kullanım iznini iptal etmiştir (38).

Erişkinler için önerilen ve çocuklarda çok kısıtlı sayıda hasta için kullanılabileceği düşünülen Favipiravirin, COVID-19 tedavisinde bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirilmiştir (36). Bu nedenle Favipiravir rutin COVID-19 tedavisinde önerilmemekle birlikte; tedavi her çocuk hasta için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve hastanede yatan ağır viral pnömoni bulguları olan çocuklar ve risk faktörü olan, ancak ilerleme gösteren vakalarda hekiminin uygun görmesi halinde, 15 yaş üzerindeki çocuklarda Favipiravir kullanılabileceği düşünülmüştür (39, 40).

Şubat 2021'de yirmi Kuzey Amerika kurumundan pediatrik enfeksiyon hastalığı doktorları ve eczacılardan oluşan bir panelde, hasta yönetimi için özet oluşturulmuştur. Hafif ve orta dereceli COVID -19 enfeksiyonlarında ayaktan takip edilen hastalar için oral antiviral Paxlovid (Şiddetli hastalığa ilerleme riski yüksek olan hafif ile orta şiddette COVID-19'lu ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg ayaktan hastalar için), monoklonal antikor Sotrovimab, Bebtelovimab veya 3 günlük Remdesivir tedavisinin düşünülebileceği belirtilmiştir (41). Ağır COVID -19 vakalarında, hastane yatışı olan hastalarda 5-10 günlük remdesivir, deksametazon veya bu iki ilacın birlikte kullanımını öneren literatür verileri bulunmaktadır (24, 42).

Mekanik ventilatör veya Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (EC-MO) uygulanan hastalarda remdesivir, deksametazon ve immunmodulator ajan (Tocilizumab, Baricitinib) beraber kullanımı önerilmiştir (24).

2.1.6. Aşılama

Amerika Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), 6 aylık ve daha büyük herkesin COVID-19'a ve potansiyel olarak ciddi komplikasyonlarına karşı korunmak için mümkün olan en kısa sürede aşı olmasını önermektedir (43).

Çocuklarda aktif olarak kullanılan ve ilaç kurumları tarafından onaylanmış mRNA COVID-19 aşıları olan Pfizer-BioNTech ve Moderna aşıları mevcuttur (44). İnaktif aşı olan Sinovac aşısı başta Çin, Şili gibi ülkelerde çocuklarda kullanımı onaylanmıştır ve birçok ülkede kullanılmaktadır (45).

Tüm ülkeler için 6 ay ve üzerindeki çocuklar için aşıların yapılması uygun bulunmuştur (44, 46). Ülkemizde 15 yaş üstü ve 12-15 yaş aralığında olup kronik hastalığı olan özel gruplar için aşılama Ağustos 2021'den itibaren yapılmaktadır (47).

COVID-19 aşılamaından sonra anafilaksi, miyokardit ve perikardit nadirdir. Miyokardit kalp kasının, perikardit ise kalbin dış zarının iltihaplanmasıdır. Vakaların çoğu, özellikle erkek ergenlerde ve genç erişkinlerde, Pfizer-BioNTech veya Moderna aşılarından sonra bildirilmiştir (43). Miyokardit ve perikardit vakaları tipik olarak aşılamadan sonraki birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle hafif seyirlidir, tedaviye iyi yanıt verir ve klasik miyokardit veya COVID-19 ile ilişkili miyokarditten daha iyi sonuçlu ve daha az şiddetlidir. SARS-CoV-2

enfeksiyonu ile ilişkili miyokardit/perikardit riski aşılama sonrası riskten daha yüksektir (45).

2.2. Postenfeksiyöz kronik semptom görülen durumlar

Geçmişte birçok enfeksiyondan sonra uzayan semptomlar görülmüştür. Bu semptomların patofizyolojileri tam olarak açıklanamamaktadır. Özellikle bakteri enfeksiyonlarından sonra antibiyotik tedavisine rağmen devam eden semptomların olması üzerine bu durumun vücutta uzun süre kalan aktif patojenle ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

Güney Kore'deki 2015 MERS (Ortadoğu solunum sendromu) salgınında, 24 vakanın retrospektif değerlendirilmesinde uykusuzluk, depresif ruh hali, gerginlik, yönelim bozukluğu, bozulmuş hafıza ve işitsel halüsinasyonlar gibi psikiyatrik semptomlar yaşadıkları gösterilmiş (48).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ebola virüsü hastalığından (EVH) kurtulanların %75'i olağandışı yorgunluk bildirmiştir (49). Ayrıca, EVH'den kurtulanlarla ilgili bir kesitsel çalışmada yorgunluk, en yaygın semptom olarak 10 aydan uzun süre devam eden yorgunluk saptanmıştır (50).

Üst solunum yolu enfeksiyonunun akut semptomlarını yaşadından sonra, 3 haftadan uzun süren inatçı öksürük şikayeti olan hastalarda enfeksiyon sonrası öksürük olabilir. Patogenezi net bilinmemekle birlikte örneğin, influenza A enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bronkoskopi ve biyopsi, epitel hücrelerinde bazal

membran seviyesine kadar geniş ölçüde deskuamasyon olduğunu ortaya koymaktadır (51).

Epstein-Barr virüsü enfeksiyonundan sonra ergenler ile yapılan bir çalışmada enfeksiyon sonrası kronik yorgunluk sendromu ve buna bağlı olarak okul başarılarında düşme ek olarak çoğunda ortostatik intolerans bildirilmiştir (52). Bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili olarak ise, bruselloz, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu Q ateşi ve *Borrelia burgdorferi* grubunun (*Borreliae*) neden olduğu Lyme hastalığından sonra, kronik yorgunluk sendromu gelişebileceğinden şüphelenilmelidir (53).

Ek olarak pandemilerin sosyal etkileri açısından yaklaşmak gerekirse literatürdeki bazı çalışmalarda Ebola enfeksiyonundan sağ kurtulanlar ve influenza B seropozitifliği olanlarda yüksek intihar girişimi oranları gösterilmiştir. Bu bulgular, COVID-19 pandemisine bağlı olarak psikiyatrik semptomların görülebileceğini de düşündürmelidir (54) .

2.3. LONG COVID

2.3.1. Çocuklarda Long COVID Tanımı

Long COVID, DSÖ tarafından SARSCOV-2 enfeksiyonu sonrasında ≥ 2 ay süren, alternatif bir tanı ile açıklanamayan ve genellikle günlük işlevi etkileyen semptomları olan vakalar olarak tanımlanmaktadır. DSÖ tanımlaması yetişkin çalışmaları üzerine gerçekleştirilmiş olup, çocuklarda ve ergenlerde vaka tanımlarının tam kapsayıcı olmaması üzerine, Delphi konsensusunda (sağlık bilimleri ile

ilgili sorunlarda fikir birliğine varmak için kullanılan karar verme ve uzlaşma tekniği) mevcut klinik vaka tanımını da içerecek şekilde tanımlama sağlanmıştır(55, 56). Delphi konsensusuna göre; çocuklar için Long COVID (COVID-19 sonrası durum), doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan ve alternatif bir teşhisle açıklanamayan, ilk testten en az 12 hafta sonra, bir veya daha fazla devam eden fiziksel semptomu olanlarda ortaya çıkar. Semptomlar günlük işleyişi etkiler, COVID-19 enfeksiyonundan sonra devam edebilir veya sonradan gelişebilir ve zaman içinde dalgalanabilir veya nüksedebilir şeklindedir (56). Vaka tanımlarının oluşturulmasına rağmen "Long COVID " için hala yaygın olarak kabul edilen klinik tanı kriterleri yoktur (57). DSÖ tarafından Long COVID, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Disease 10 -ICD 10) sisteminde ICD-10 U09 koduyla belirlenmiştir (58, 59).

Long COVID'in birçok sistemi etkilediği bilinmekle birlikte yaygın semptomlar; özellikle öksürük, baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik, artralji ve çarpıntıdır (58, 60, 61).

Long COVID adı yaygın kullanılmakla birlikte birçok isimlendirmesi de mevcuttur. Bunlar; Long COVID, Post-acute COVID-19, Long-term effects of COVID, Post-acute COVID syndrome, Chronic COVID, Long-haul COVID, Late sequelae, Post-acute sequelae of SARS-COV-2 infection (PASC) olarak sıralanabilir (60).

2.3.2. Long COVID patofizyolojisi

Long COVID için patofizyolojik olaylar net açıklanamazsa, yeni çalışmalar ve geçen süreç ile bilgi edinimi artmaktadır. Kalıcı semptomların nedeni organ hasarının düzeyi, iyileşme süreçlerinin organlara ve dokulara göre değişmesi, organların sekel durumu ve immün yanıtların değişikliğine bağlanmaktadır. Kalıcı olarak yükselen inflamatuvar belirteçler, olayın kronikleşmesine neden olabilmektedir (62).

SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere hücre reseptör anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak girdiği bilinmektedir ve ACE2 vücutta ekstrapulmoner sistemlerde de bulunmaktadır (23, 63). Bu nedenle birçok sistemi etkilemektedir ve diğer sistemlerde kalıcı semptomların olmasını da açıklamak mümkündür. Bu noktada ek olarak çocuklarda ACE2 reseptör ekspresyonunun önemi bilinmekle birlikte, yetişkinlere göre daha düşük ekspresyonun olması nedeni ile hastalığın ve bulaşıcılığın daha az olduğu bilinmektedir (64).

Beyin etkilenimi nöroinflamatuvar süreç ve pıhtılaşma yollarının aktivasyonunun tetiklenmesi reseptörlerin uyarılması üzerinden olmaktadır (65). İşitme üzerindeki etkilenim, ACE reseptör ekspresyonunun fazla olması ve inflamasyona bağlı hücre azalması sonrası işitme kaybı gibi durumları açıklamaktadır (66). Akciğer ve kalp kaynaklı semptomlar enfeksiyon sürecinde hiperenflamasyon ile endotel ve epitel hasarına bağlanarak açıklanmıştır (67, 68). Gastrointestinal sistemde etkilenim ise CD4⁺ T hücreleri bağırsak-akciğer eksenini yoluyla ince

bağırsağa geçişi ile Th17 hücreleri ve nötrofillerin immün hasarı ile açıklanmaktadır (69).

2.3.3. Long COVID risk faktörleri

Çocuklar ve ergenlerde kalıcı semptom görülme olasılığı yetişkinlere göre daha az olmakla birlikte, akut enfeksiyon sırasında belirgin semptomların olması, tutulan sistemlerin ve başvuru sırasındaki semptomların sayısı, COVID-19'a karşı aşı durumunun olmaması ile ilişkili görünmektedir (7) ve hastaların vücut kitle indeksinin ≥ 85 olması Long COVID için bilinen risk faktörüdür (61, 70, 71).

2.3.4. Long COVID organ ve sistem etkileri

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda daha sonra kalıcı veya aralıklarla olabilen, klinik olarak önemli ancak yeterince anlaşılmayan semptomlar mevcuttur. Çocuklarda semptomların yaygınlığı farklılıklar gösterse de %2-66 aralığında uzun süreli semptomların yaşandığı düşünülmektedir (6). Yaygın olarak görülen semptomlar; yorgunluk, kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, uykusuzluk, solunum problemleri, kalp çarpıntısı, gastrointestinal problemler, mide bulantısı, baş dönmesi, nöbetler, döküntü, disfaji, disfonidir (5, 60, 72).

Solunum sistemi akut enfeksiyon sürecinde en sık tutulum olan bölgedir. Göğüs ağrısı, öksürük, dispne uzamış semptom olarak görülür. Üç ay veya daha uzun süre görülebilir (6, 72). Akut pulmoner emboli de son çalışmalarda COVID - 19 sonrası durumlar içerisinde görülmüştür (5).

Kardiyovasküler sistem için çarpıntı, taşikardi, göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma hissinden bahsedilmektedir (2, 60). Miyokardit ve kardiyomiyopati, venöz tromboemboli gibi olaylar COVID -19 enfeksiyonu sonrası uzun dönemde düşük oranda görülse de, artmış olarak saptanmıştır (5).

Üst solunum yolu ve kulak için bildirilen belirtiler; koku duyu değişiklikleri, anosmi, disfaji, disfoni, anormal tat alma ve buna bağlı olarak oral alımda azalma gibi durumlardır (5, 72).

Nörolojik ve psikiyatrik kalıcı veya uzamış semptom olarak baş ağrısı, ensefalit, Guillain Barre Sendromu (GBS), Akut Dissemine Ensefalomiyelit (ADEM), akut bilişsel bozukluk (beyin sisi), yorgunluk, unutkanlık, dikkatte azalma, kaygı, uyku bozuklukları saptanmıştır (5, 6). Beyin sisi dikkatsizlik, konsantrasyon zorluğu veya hafıza güçlüğü anlamına gelen genel bir terim olarak kullanılmaktadır (6).

Psikiyatrik semptomlar Long COVID için net olarak değerlendirilememektedir. Hastalardaki durumların pandeminin genel etkisinden mi kaynaklandığı yoksa viral enfeksiyonun bir sekeli olarak mı belirdiği yapılan çalışmaların eksik yönleri nedeni ile belirlenememiştir (73).

Long COVID için genel semptomlar ve durumlar; artralji, miyalji, baş dönmesi, parestezi, karın ağrısı, döküntü, günlük işlevselliğin bozulması, bulantı, ishal, böbrek yetmezliği olarak sıralanabilir (72).

2.3.5. COVID sonrası durum için değerlendirme araçları

Laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları, COVID sonrası semptom yaşayanlarda normal olabilir veya tanısal olmayabilir. Bazı hastalarda akut enfeksiyondan sonraki ilk birkaç ay içinde semptomlar iyileşebilir ve bu da tanısal testlere erken dönemde ihtiyatla yaklaşılması gerektiğini düşündürmüştür. Ancak acil müdahale gerektiren pulmoner emboli, miyokardit gibi kritik durumlarda veya 3 aydan uzun süren semptomlar için incelemeler ertelenmemelidir (59).

Kan sayımı, elektrolit ve böbrek, karaciğer fonksiyon testleri, enflamatuar belirteçler, vitamin düzeyleri, tiroit fonksiyon testleri yapılabilecek testler arasında sıralanmıştır (60).

Solunum fonksiyon testleri, kardiyak veya romatolojik belirteçler, nöropsikiyatrik durumlar için ise ölçeklendirilmiş testler uygulanabilir (60)

Tablo 4. Long COVID için değerlendirme araçları

Laboratuvar tetkikleri ○ Kan sayımı ○ Elektrolitler ○ Böbrek fonksiyon testleri ○ Karaciğer fonksiyon testleri ○ Enflamatuar belirteçler ○ Vitamin düzeyleri ○ Tiroit fonksiyon testleri ○ Kardiyak belirteçler ○ Romatolojik belirteçler
Solunum fonksiyon değerlendirmesi
Nöropsikiyatrik ölçekler

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafınca COVID -19 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitifliği saptanan hastaların, dosyaları ile sistem bilgileri retrospektif olarak taranmış ve COVID -19 sonrası durumlar açısından ilişkili faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda COVID-19 PZR pozitifliği saptanan 1-18 yaşında olan hastalar değerlendirilmiştir. 0-1 yaş aralığındaki hastalar çalışmada semptom sorgulaması yapılamadığından dahil edilememiştir. Ayrıca kronik hastalığı olanlar, kronik ilaç kullananlar ve immünsüpre olanlar gibi hastaların bulguları COVID-19 sonrası durumlarla karışabileceğinden, bu gruptakiler çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Ek hastalık varlığı [kronik akciğer hastalığı (örn; astım gibi), kronik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, ailevi akdeniz ateşi, nöroloji hastalığı (örn; epilepsi, serebral palsi gibi) vb.]
- Kronik ilaç kullanımı (antihipertansif, antiepileptik, profilaktik antibiyotik kullanımı olan hastalar, kolşisin vb.)
- İmmünsüprese hastalar (malignite tanısı olanlar, immünsüpresif ilaç kullananlar vb.)
- 1 yaş altındaki hastalar

3.2. Çalışma Şekli

Bu çalışma, tanımlayıcı nitelikte retrospektif bir araştırmadır.

3.3. Değerlendirilen veriler

2020 Mart-2022 Temmuz ayları arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafınca COVID -19 PZR pozitifliği saptanan ve akut hastalık sonrası takip edilen 255 hastanın dosyalarından demografik verileri ile cinsiyet yaş, tanı tarihi, akut enfeksiyonun süresi, hastane yatış durumu varsa sistem tutulumu ve yatış günü, yoğun bakım yatış ihtiyacı, COVID-19 aşılama durumları, tekrarlayan hastane başvuruları ve COVID sonrası devam eden semptomları incelenmiştir. Hastaların takiplerinde gelişen Long COVID durumu ve bununla ilişkisi olan faktörler tespit edilmiştir.

Long COVID açısından sorgulanan semptomlar için DSÖ vaka tanımı ve Delphi konsensüsü kararlarına uyumlu olacak şekilde; nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, yorgunluk, ağrı, beyin sisi (konsantrasyon boz.), uyku bozukluğu, ortostatik intolerans, periferik nöropati (iğnelenme, uyuşma), karın ağrısı, bulantı, ishal, eklem ağrıları, anksiyete, döküntü, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kulak çınlaması, kas zayıflığı, koku/tat kaybı, disfaji, olarak olgu rapor formlarında belirlenmiştir (56).

Muayeneler sırasında iletişim sağlanamayacak yaşta olan hastalar için ebeveynleri ile sorgulamalar yapılmıştır. Semptomların süreleri ve doktor başvuruları sorgulanmıştır. Elektronik sistemler üzerinden onaylı olması halinde ülke-

mizde kullanılmakta olan e-nabız hizmetinden faydalanılmıştır. COVID-19 aşılanma bilgileri bu sistem üzerinden alınmıştır.

Tablo 5. Hastaların enfeksiyonu geçirdikleri zaman periyodları

Ocak 2020 – Haziran 2020	
Temmuz 2020- Aralık 2020	
Ocak 2021 – Haziran 2021	Delta varyant
Temmuz 2021 - Aralık2021	Delta varyant
Ocak 2022- Temmuz2022	Omicron varyant

Hastaların enfeksiyonu geçirdikleri süreçler virüs varyantlarının da yaygın olduğu dönemler göz önünde bulundurularak 6 aylık periyotlar halinde ayrıştırılmıştır.

Hastaların semptomları içinde beyin sisi; unutkanlık, dikkat dağınıklığı, odaklanmada zorlanma, okul başarısında düşme durumu varlığı şeklinde sorgulanmıştır. Ortostotik intolerans semptomu için ailelere ve hastalara aniden ayağa kalktığında baş dönmesi, sendeleme, fenalık hissi yaşama durumları soruldu. Periferik nöropati için ekstremitelerde karıncalanma, hissizlik, ağrı varlığı sorgulandı.

Hastalara ek tetkik planlanmamıştır.

3.4. Etik kurul onayı

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.01.2023 tarih ve 03 nolu karar ile onaylanmıştır.

3.5. İstatiksel değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro -Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir.

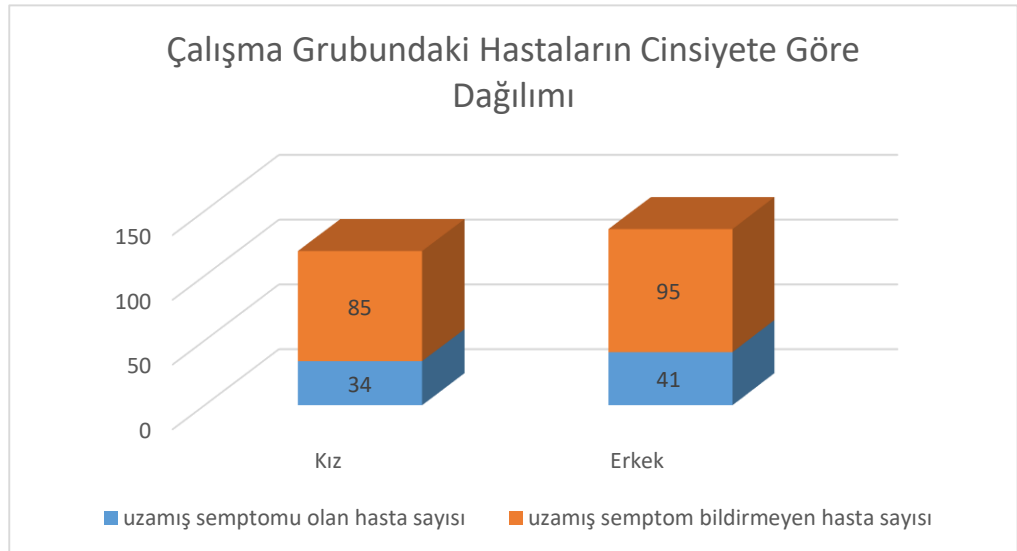
Bu çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

2020 Mart- 2022 Temmuz ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafınca ayaktan ve yatan hastalarda COVID -19 tanısı konan, 1-18 yaş arası 870 hastanın ulaşılabilen sistem verileri ve dosya sorgulamaları sonucu, çalışma kriterlerini karşılayan toplam 255 (n=255) hasta çalışmaya dahil edilmiştir

Çalışmaya dahil edilen 255 hastanın 136'sı (%53,3) erkek, 119'u (%46,7) kız olarak görülmüştür (Tablo 6). Hastaların yaş ortalaması $8,6 \pm 5,26$ yıl olarak saptanmıştır (Tablo 7).

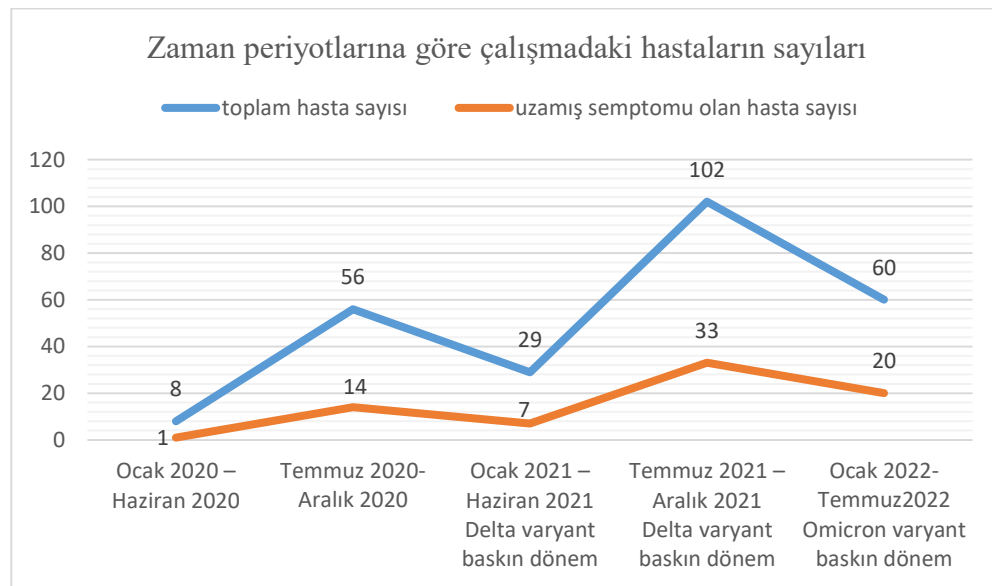
136 erkek hastanın % 30,14'ü (n=41), 119 kız hastanın % 28,6'sı (n=34) için uzamış semptom bildirilmiştir (Tablo 10). Uzamış semptomu olan toplam 75 hasta olup, %54,7 'si (n=41) erkektir.



Şekil 4. Çalışma Grubundaki Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

2020 yılı Aralık ayından itibaren Delta varyant, 2021 yılı Kasım ayı sonrasında Omicron varyantı görülmeye başlanmıştır. Buna yönelik hastalığın geçirildiği zamanlar 6 aylık periyodlar halinde belirtilmiş olup, COVID 19 pandemisinin başlangıcından çalışmanın bitimine kadar olan süredeki varyantlar ile olan ilişkisine bakılmıştır.

255 hastanın 8'i (%3,1) Ocak 2020 – Haziran 2020, 56'sı (%22) Temmuz 2020 – Aralık 2020, 29'u (%11,4) Ocak 2021 – Haziran 2021, 102'si (%40) Temmuz 2021 – Aralık 2021, 60'ı (%23,5) Ocak 2022 – Temmuz 2022 aralığında COVID -19 PZR pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 6). Varyantlara göre hastalığın geçirildiği zamanla uzun süreli semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,577$). Ancak sistem verilerinde hastaların Koronavirüs varyantları belirtilmediğinden varyanta göre hasta sayısı ve semptom farklılıkları net olarak değerlendirilememiştir.



Şekil 5. Zaman periyotlarına göre çalışmadaki hastaların sayıları

Hastaların aktif enfeksiyon süreleri 0-15 gün aralığında değişmektedir. Ortalama enfeksiyon süreleri $5,15 \pm 3,12$ gündür (Tablo 7). Aktif enfeksiyon sırasında 255 hastanın, %6,3'ü (n=16) hastanede yatırılarak izlenmiştir (Tablo 6). Hastaların ortalama yatış günü $5,27 \pm 3,08$ gün olarak saptanmıştır (Tablo 7). Yatış durumu ile hastaların yaşı ve arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p= 0,532$).

Ayrıca 255 hastanın %6,7'sine (n=17) aktif enfeksiyon sırasında tedavi başlandığı tespit edilmiştir (Tablo 6). Bu tedaviler; 3 'ü inhaler tedavi, 10'u antibiyotik, 1'i hidroklorokin, 1'i favipiravir ve steroid tedavisi, 2'si krup nedenli deksametazon şeklindedir.

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

			Uzamış semptom varlığı		p
			var	yok	
n (%)			n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	136 (%53,3)	41 (%54,7)	95 (%52,8)	0,446
	Kız	119 (%46,7)	34 (%45,3)	85 (%47,2)	
Hastalık zamanı (geçirilen zaman)	Ocak2020–Haziran2020	8 (%3,1)	1 (%1,3)	7 (%3,9)	0,577
	Temmuz2020-Aralık2020	56 (%22)	14 (%18,7)	42 (%23,3)	
	Ocak2021-Haziran2021	29 (%11,4)	7 (%9,3)	22 (%12,2)	
	Temmuz2021-Aralık2021	102 (%40)	33 (%44)	69 (%38,3)	
	Ocak2022-Temmuz2022	60 (%23,5)	20 (%26,7)	40 (%22,2)	
Yatış durumu	yattı	16 (%6,3)	7 (%9,3)	9 (%5)	0,154
	yatmadı	239 (%93,7)	68 (%90,7)	171 (%95)	
Tedavi durumu	tedavi aldı	17 (%6,7)	8 (%10,7)	9 (%5)	0,087
	tedavi almadı	238 (%93,3)	67 (%89,3)	171 (%95)	
Aşı durumu	olmuş	43 (%16,9)	16 (%21,3)	27 (%17,6)	0,266
	olmamış	212 (%83,1)	59 (%78,7)	153 (%85)	

Çalışmanın yapıldığı vakitte hastaların %16,9'ü (n=43) COVID -19 a karşı aşılanmıştır (Tablo 6). 43 hastanın 16'sında izlem sürecinde Long COVID ile uyumlu semptomları mevcuttur ancak uzamış semptomlar ile aşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,266$).

Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik verileri

	n	Arit. Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan (Min-Maks.)	Uzamış semptom varlığı	n	Arit. Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan (Min-Maks.)	P
Enfeksiyon Süresi (gün)	255	5,15 $\pm$ 3,12	5 (0 - 15)	Var	75	5,48 $\pm$ 3,26	5 (0 - 14)	0,269-0,096
				Yok	180	5,01 $\pm$ 3,06	5 (0 - 15)	
Hasta Yaşı (yıl)	255	8,6 $\pm$ 5,26	8 (1 - 17)	Var	75	10,03 $\pm$ 5,13	11 (1 - 17)	0,021
				Yok	180	8 $\pm$ 5,21	8 (1 - 17)	

COVID 19'a yönelik sadece iki hastaya tedavi verilmişti; 14 yaşındaki kız hastada favipiravir, 16 yaşındaki erkek hastada ise hidroklorokin şeklinde idi. Hidroklorokin kullanımı olan 16 yaş hasta, Ekim 2020 tarihinde pozitif saptanmış olup enfeksiyon sürecinde hastane yatışı olmamıştır. Uzamış semptom sorgulamasında 2 yıldır devam eden ve enfeksiyon sonrasında belirgin olarak fark edilen yorgunluk semptomu olduğu öğrenilmiştir.

Favipiravir tedavisi alan 14 yaşındaki kız hastanın pnömoni nedeni ile yatışı sırasında steroidle birlikte verilmiştir. Takiplerinde astım tanısı almıştır. Ortalama 7 ay kadar süren nefes darlığı şikayeti olmuş ve aralıklarla göğüs ağrısı tariflemiştir.

İnhaler tedavi alan 3 hastadan yalnız 1'i pnömoni nedeni ile hastane yatış öyküsüne sahiptir. Pnömoni ile yatan 1 yaş hastanın postenfeksiyöz süreçte 9 aya kadar uzayan nefes almada zorlanma ve öksürük şikayeti olmuştur.

Uzamış semptomu olan hastaların %10,7'sinin (n=8) aktif COVID enfeksiyonu sırasında tedavi almıştır. Hastaların tedavi almış olması ile semptomların gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,087$) (Tablo 10)

Çalışmadaki 255 hastanın %29,4'ünde (n=75) 1 aydan uzun süren en az bir uzamış semptom saptanmıştır. Uzamış semptomu olan 75 hastanın %29,3'ünde (n=22) doktor başvurusu olmuştur (Tablo 8). En sık doktor başvurusu nedeni karın ağrısı olarak görülmüştür.

Tablo 8. Hastaların uzamış semptom durumları

n (%)		
Uzamış semptom varlığı	Var	75 (%29,4)
	Yok	180 (%70,6)
	Toplam	255
Uzamış semptom ile doktor başvurusu	Var	22 (%29,3)
	Yok	53 (%70,7)
	Toplam	75

Çalışmamızda en sık saptanan yakınma %7,5 (n=19) oranla yorgunluk olmuştur. Yorgunluk belirten hastaların semptom süreleri ortalama $9,68 \pm 7,12$ ay (en az 2 ay en fazla 24 ay) sürmüştür. Karın ağrısı 13 hastada ortalama $8 \pm 4,6$ ay sürmüştür ve sık görülen semptomlardandır. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı %4,7 oranında saptanmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. Uzamış semptomların oranları ve ortalama süreleri

Semptom		Toplam hasta sayısı n(%)	Uzamış semptom varlığı n(%)	Semptom süresi (ay)	
				Arit. Ort. $\pm$ Std. Sapma	Medyan (Min-Maks.)
Nefes darlığı	Yok	243 (%95,3)	63 (%84)	7,25 $\pm$ 4,67	6,5 (2 - 15)
	Var	12 (%4,7)	12 (%16)		
Çarpıntı	Yok	251 (%98,4)	71 (%94,7)	4,75 $\pm$ 4,85	2,5 (2 - 12)
	Var	4 (%1,6)	4 (%5,3)		
Göğüs ağrısı	Yok	243 (%95,3)	63 (%84)	5,9 $\pm$ 4,04	5 (2 - 12)
	Var	12 (%4,7)	12 (%16)		
Yorgunluk	Yok	236 (%92,5)	56 (%74,7)	9,68 $\pm$ 7,12	6 (2 - 24)
	Var	19 (%7,5)	19 (%25,3)		
Ağrı	Yok	251 (%98,4)	71 (%94,7)	12,25 $\pm$ 7,58	13,5(2 - 20)
	Var	4 (%1,6)	4 (%5,3)		
Beyin sisi	Yok	240 (%94,1)	60 (%80)	11 $\pm$ 6,31	10 (2 - 24)
	Var	15 (%5,9)	15 (%20)		
Uyku bozukluğu	Yok	249 (%97,6)	69 (%92)	12,17 $\pm$ 6,71	12 (1 - 20)
	Var	6 (%2,4)	6 (%8)		
Ortostatik intolerans	Yok	250 (%98)	70 (%93,3)	8 $\pm$ 7,48	6 (2 - 20)
	Var	5 (%2)	5 (%6,7)		
Periferik nöropati	Yok	250 (%98)	70 (%93,3)	8,8 $\pm$ 7,26	5 (2 - 20)
	Var	5 (%2)	5 (%6,7)		
Karın ağrısı	Yok	242 (%94,9)	62 (%82,7)	8 $\pm$ 4,6	10 (2 - 15)
	Var	13 (%5,1)	13 (%17,3)		
Bulantı	Yok	247 (%96,9)	67 (%89,3)	11,5 $\pm$ 5,86	11 (5 - 20)
	Var	8 (%3,1)	8 (%10,7)		
İshal	Yok	253 (%99,3)	73 (%97,3)	8,5 $\pm$ 4,95	8,5 (5 - 12)
	Var	2 (%0,7)	2 (%2,7)		
Eklem ağrısı	Yok	248 (%97,3)	68 (%90,7)	7,7 $\pm$ 5,9	5 (2 - 18)
	Var	7 (%2,7)	7 (%9,3)		
Anksiyete	Yok	252 (%98,8)	72 (%96)	13,67 $\pm$ 9,61	12 (5 - 24)
	Var	3 (%1,2)	3 (%4)		
Döküntü	Yok	255 (%100)	-	-	-
	Var	0 (%0)	-	-	-
Boğaz ağrısı	Yok	252 (%98,8)	72 (%96)	15,33 $\pm$ 3,51	15 (12 - 19)
	Var	3 (%1,2)	3 (%4)		
Öksürük	Yok	243 (%95,3)	63 (%84)	6,33 $\pm$ 5,61	4,5 (1 - 20)
	Var	12 (%4,7)	12 (%16)		
Baş ağrısı	Yok	245 (%96,1)	65 (%86,7)	14 $\pm$ 5,98	12 (1 - 20)
	Var	10 (%3,9)	10 (%13,3)		
Kulak çınlaması	Yok	252 (%98,8)	72 (%96)	11,67 $\pm$ 0,58	12 (11 - 12)
	Var	3 (%1,2)	3 (%4)		
Kas güçsüzlüğü	Yok	255 (%100)	-	-	-
	Var	0 (%0)	-	-	-
Koku kaybı	Yok	249 (%97,6)	69 (%92)	8,33 $\pm$ 6,59	7 (2 - 19)
	Var	6 (%2,4)	6 (%8)		
Tat kaybı	Yok	255 (%100)	-	-	-
	Var	0 (%0)	-	-	-
Disfaji	Yok	254 (%99,6)	74 (%98,7)	1	1 (1 - 1)
	Var	1 (%0,4)	1 (%1,3)		
Disfoni	Yok	252 (%98,8)	72 (%96)	6,67 $\pm$ 6,66	5 (1 - 14)
	Var	3 (%1,2)	3 (%4)		

Beyin sisi toplam 255 hastanın 15'inde saptanmıştır. Ortalama $11 \pm 6,31$ ay, en fazla 24 ay sürmüştür. Sorgulamasında dikkat dağınıklığı olan hastalardan ikisinde enfeksiyon sonrası süreçte Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DHEB) saptanmış ve tedavi almaya başlamışlardır (Tablo 9). Literatürde COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi belirlenmemiştir.

Tüm hastaların % 1,6' sında (n=4) çarpıntı şikayeti olmuştur. Semptom süreleri ortalama $4,75 \pm 4,85$ ay sürmüştür. Çarpıntı nedeni ile doktor başvurusu olan iki hasta saptanmıştır. 10 yaşındaki çarpıntı şikayeti olan kız hastada eşlik eden uyku bozukluğu, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri mevcut olup anksiyete tanısı ile takip edilmektedir. Çarpıntı ile başvurusu olan 2 yaş erkek hastada ise patoloji saptanmamıştır.

Uyku bozukluğu, düzensiz uyuma, sık uyanma ve benzeri semptomları olan 6 (%2,4) hasta vardır. Üç hastada (%1,2) anksiyete semptomları saptanmıştır. Hastaların ikisi tanı almış ve takipte olan hastalardır. Anksiyete bozukluğu tanısı alan 16 yaşındaki erkek hastanın eşlik eden yorgunluk ve unutkanlık semptomları mevcuttur (Tablo 9).

Tüm çalışma grubundaki hastaların %2'sinde (n=5) ortostatik intolerans düşündürecek semptomlar mevcuttur (Tablo 9)

COVID enfeksiyonu sonrasında bulantı şikayeti devam eden 8 hasta olup ortalama süresi $11,5 \pm 5,86$ aydır. En uzun şikayeti devam eden hastanın semptom süresi 20 aydır (Tablo8).

İki hastada (% 0,7) uzun süre devam eden ishal semptomu saptanmıştır. Aktif enfeksiyon sırasında 17 aylık olan erkek hastanın 6 aya kadar süren tekrarlayan ishalleri olup her biri enfeksiyöz nedenlerle açıklanamamıştır.

Eklem ağrısı olan 7 (% 2,7) hasta saptanmıştır. 255 hastanın % 1,6 'sı (n=4) ise 2 aydan uzun süre devam eden yaygın vücut ağrısı şikayeti belirtmiştir.

Koku kaybı olan hastalar tüm hastaların %2,4'ünü (n=6) oluşturmaktadır. 2 hastanın koku kaybı halen devam etmektedir. Bunlardan 17 yaşındaki erkek hastanın aktif enfeksiyon sürecinde pnömoni nedeni ile 5 gün süren yatışı mevcuttur. 16 yaşındaki erkek hastanın akut enfeksiyonu 12 gün sürmüş, şikayetleri 2 ay sonra başlamış ve 10 aydır devam etmekte olup hastanede yatış öyküsü yoktur. Hastaların ortalama koku kaybı süresi 8,33 ay olup, 2 ile 19 ay aralığında değişmektedir.

Koku kaybı halen devam etmekte olan hastaların teşhis tarihi delta varyant dönemi ile uyumludur.

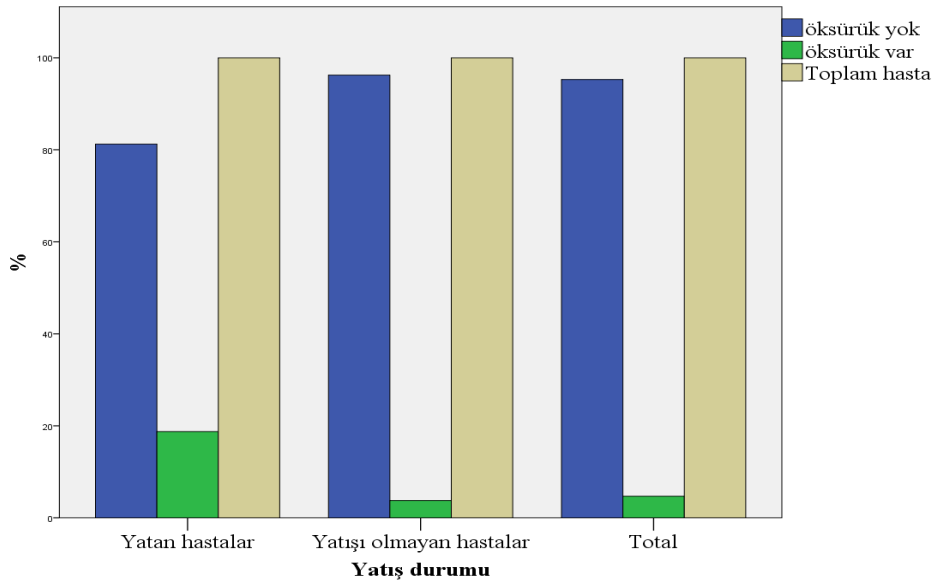
Toplam 10 hasta (%3,9) için uzamış baş ağrısı şikayeti belirtilmiştir. Semptom süreleri minimum 1 ay ile maksimum 20 ay aralığında değişmektedir.

Boğaz ağrısı semptomu olan 3 hasta (%1,2) vardır ve semptom süreleri 12 ay ile 19 ay aralığında değişmektedir.

11 yaşında bir kız hastada enfeksiyondan 1 ay sonra katı gıdaları yutmada zorlanma (disfaji) şikayeti başlamış ve bir ay kadar sürüp kendiliğinden geçmiştir.

Çalışma grubunun %4,7 'si (n=12) uzayan öksürük belirtmiştir. Semptomları ortalama 6,33 ay sürmüştür. Uzun süreli öksürük şikayeti olan 12 hastadan ikisinin aktif enfeksiyon döneminde yatış öyküsü mevcuttur. 16 yaşındaki erkek hastanın pnömoni nedeni ile yatışı vardır ancak herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Uzamış öksürüğü olan 1 yaşındaki kız hastanın pnömoni nedenli yatışında inhaler tedaviler uygulanmıştır.

Çalışmada yatış öyküsü olan tüm hastalar değerlendirildiğinde yatışı olan hastaların yatışı olmayan hastalara göre uzun süreli öksürük oranı daha fazladır. Yatış öyküsü ile uzun süreli öksürük şikayeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 6. Hastaların yatış durumu ile uzamış öksürük şikayeti arasındaki ilişki

13 yaşındaki erkek bir hastada Ekim 2021'de COVID -19 PZR pozitifliği saptandıktan sonra Temmuz 2022'de görme kaybı nedeni ile hastane başvurusu

olmuş, etyolojisi aydınlatılamamıştır. Şikayeti kendiliğinden düzelmiştir. Hastanın uzamış semptom olarak unutkanlık şikayeti mevcuttur.

Çalışmamızdaki 2 hastanın MISC ile yatışı sırasında COVID -19 PZR pozitifliği saptanmıştır. Hastaların 1 ay öncesinde hane içerisinde COVID -19 temas öyküsü mevcut ancak test uygulanmamıştır. 4 yaşındaki erkek hastanın taburculuk sonrasında uzamış semptomu olmamıştır. 10 yaşındaki kız hastada taburculuktan sonra beyin sisi, ortostatik intolerans düşündüreren semptomlar ve eklem ağrıları olmuştur.

Tat kaybı ve döküntü hiçbir hastada saptanmamıştır. COVID enfeksiyonu sonrasında başka bir tanı ile açıklanamayan kas güçsüzlüğü şikayeti olan hasta olmamıştır. Ancak 3 yaşındaki erkek hastada 1 ay sonrasında dış merkezdeki akut güçsüzlük şikayeti ile başvurusunda akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) tanımlanmıştır. Bu hastaya intravenöz immunglobulin uygulanmıştır.

Cinsiyet, hastalığın geçirildiği zaman ve aşı durumu ile uzamış semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 6).

Uzamış semptom varlığı ile ilişkili olabilecek durumlar incelendiğinde akut enfeksiyon süresi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 7). Ayrıca uzamış semptomu olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 7) .

5.TARTIŞMA

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu olan çocukların çoğunda asemptomatik veya hafif hastalık vardır (2). Çocuklarda ağır enfeksiyonlar az olmakla birlikte, görülebilmektedir. Bu durumlara yönelik pandemi sürecinde tedaviler hızla geliştirilmiştir ve hem çocuklara hem de yetişkinlere etkili aşılar geniş çapta uygulanarak, toplumda ciddi hastalık ve ölümler azaltılmıştır (74).

Pandemi sürecinin başlaması ile beraber, öncelikli olarak hastalığın akut fazı üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte, birçok kişi, aylar sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sonrasında, başka bir hastalıkla açıklanamayan uzun süreli semptomlar geliştirmiştir. Daha önceden bilinen enfeksiyöz hastalıklardan sonra, uzayan semptomların varlığının COVID -19 enfeksiyonu için de geçerli olabileceği düşünülmüştür (50). Yetişkinlerle yapılan çalışmalarla veriler elde edilmiş, ancak çocuk ve ergenler için durum netleştirilmemiştir (5).

Çocuk hekimleri muayenelerinde bir çok nonspesifik semptom ile karşılaşmış ve pandemi sürecinde aileler ve doktorlar bu semptomların daha önce geçirilmiş COVID -19 enfeksiyonundan kaynaklanıp kaynaklanmayacağına dair endişe içerisinde olmuşlardır. Karantina kararları, artan el hijyeni, okul ve kreşlerin kapatılması, spor ve boş zaman etkinliklerinin azalması ve sosyal mesafe gibi durumların sonuçlarının çocukların ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkisine yönelik endişeleri de artırmıştır (75). Bu nedenle enfeksiyonun uzun vadeli etkileri değerlendirilirken, sosyal etkilenim de göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun süreli COVID 19'un çocuklarda yeni ve bilinmeyen bir süreç olmakla birlikte, çalışmalar semptomların değişken olduğunu ve birden fazla organ sistemine yayılabileceğini göstermektedir (61, 62). Çocuklukların pandeminin başında daha az enfeksiyon oranlarına sahip oldukları ve kötü sonuçların nadir olduğu görülmesi nedeni ile, pediatrik popülasyon genellikle göz ardı edilmiştir.

Long COVID yetişkinler için DSÖ tarafından Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) sisteminde ICD-10 U09 koduyla belirlenmiştir (60). Amerika Birleşik Devletleri'nde Long COVID bir engellilik durumu olarak da tanımlanabilmektedir. Yaşam aktivitesini sınırlandıracak semptomların var olması Americans with Disabilities Act (ADA- Engelli Amerikalılar Yasası) yasasına göre kişiyi engelli kabul etmektedir (76). Çocuklarda yaşanabilecek uzamış semptomlarda günlük yaşam etkilenebilecek ve buna bağlı olarak ailelerin de etkileneceği gerçektir.

Pandemi süreci ve sonrasında görülebilecek, geçici olduğu ön görülen Long COVID semptomları nedeni ile hastane başvuruları, değerlendirmeler yapılması aileler ile sağlık çalışanlarının iş gücü ve zaman kaybına neden olmaktadır.

Son çalışmalarda COVID -19 sonrası durum çocukluk yaş grubunda halen net olarak tanımlanmamış olup, yapılacak bu çalışmada, hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları bölümünce ayaktan ve yatarak takip edilmiş COVID 19 pozitif hastaların, COVID enfeksiyon süreci ve sonrasındaki semptomları taranmış-

tır. Böylelikle ülkemizde çocuklarda Long COVID durumu hakkında bilgi edinme ve postenfeksiyöz süreç yönetimine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Pediyatrik Long COVID tanımlayan ilk çalışmalardan biri, İtalya'nın Roma kentindeki Gemelli Üniversite Hastanesi'nden Buonsenso ve arkadaşları tarafından 129 çocuktan oluşan çalışmadır. Bu çalışmada çocukların yarısından fazlasında 120 günden fazla süren en az bir semptom mevcut idi (77). Yetişkinlerde tanımlanmış bu durumun gözlemsel olarak çocuklarda da olabileceği düşünülmüş ve aydınlatmak adına çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmamıza kronik hastalığı, kronik ilaç alımı ve immunsuprese olmayan hastalar dahil edilmiştir. Bu grup hastalarda semptomların ayırıcı tanısı yapılamayacağından, verilerin yanıltıcı olmasının önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Literatürdeki bir çok çalışmada ise altta yatan hastalıkları olan, genelde solunum yolu hastalıkları veya alerji durumu olan hastaların da dahil edildiği görülmüştür (5, 78-80). Genel olarak literatürdeki çalışmalar kontrol grubu içerse de, bizim çalışmamızdaki gibi sadece PZR testi pozitif çocukların incelendiği çalışmalarda mevcuttur. Çalışmamızda kontrol grubu olmamasının nedeni pediatrik hasta grubunda ev içi temaslarda PZR testinin uygulanmamış olmasıdır. PZR testi olmadan, enfeksiyonu asemptomatik veya hafif semptomlar ile geçirme durumu olacak hastaların verilerin değerlendirmesinde yanıltıcı olacağı düşünülmüştür.

Lopez-Leon ve arkadaşları tarafından 2022 Haziranda Long COVID ile ilgili yapılan bir meta-analizde, toplam 21 çalışma değerlendirilmiş ve çalışmalara dahil edilen hasta sayısının 53 ile 57.763 aralığında değiştiği, yaşların 0 ile 18

arasında olduğu görülmüştür. Meta-analizde toplam 80.071 COVID-19 olan çocuk ve ergen dahil edilmiştir (81). CDC tarafından geniş bir veri tabanı kullanılarak yapılan çalışmada 0-17 yaş arası COVID-19 olan toplam 781.419 hasta ve 0-17 yaş arası COVID-19 olmayan 2.344.257 hasta dahil edilmiştir (5). Osmanov ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada toplam PZR testi pozitif 518 çocuk değerlendirilmiş ve ortalama yaş 10,4 yaş olarak görülmüştür. Radtke ve arkadaşlarının 1355 hasta ile yaptığı çalışmada da yaş ortalaması 11 yaştır (82). Kompanyets ve arkadaşlarının çalışmasında medyan yaş 12 yaş olduğu görülmüştür (5). Çalışmamızda 255 hasta değerlendirilmiş ve yaş aralığı 1-18 olarak belirlenmiştir. Çalışma grubunun tamamında medyan yaş 8 yaş olup Seery ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerdir ancak diğer çalışmalardan daha küçük yaş ortalamasına sahiptir (79). Çalışmamızda COVID-19 PZR pozitif hastaların yaş ortalamasının literatüre göre daha küçük olması, ailelerin küçük çocuklarda COVID-19 semptomlarını ayırt edememesi ve endişelerinin daha fazla olması üzerine hastane başvurularının fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Roge ve arkadaşlarının çalışmasında erkek cinsiyet %55,5, Seery ve arkadaşlarının değerlendirmesinde %53 olarak görülmüştür. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda erkek oranı %53,3 görüldü (5, 79, 80). Cinsiyete göre uzamış semptom görülme durumunda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum aktif COVID-19 hastalığında ve virüsün vücuttaki davranışında da cinsiyete göre farklılık olmaması ile açıklanabilir.

Hasta grubumuzun çoğunluğu Koronavirüsün Delta ve Omicron varyantının ortaya çıkışından sonra tespit edilen hastalardır. Bu varyantların öncekilerden daha bulaşıcı olması, hasta sayısının önceki dönemlere göre daha fazla olmasının nedenini açıklamaktadır. Ancak laboratuvarlarımızda tüm hastalar için spesifik varyant belirtilmediğinden Long COVID açısından varyant ile aralarındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Çocuklarda Long COVID'in değerlendirildiği çalışmalarda hastaların COVID -19 enfeksiyonlarının süreleri bildirilmemiştir ancak Messiah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların hafif-orta-ağır COVID -19 geçirme durumları sorgulanmıştır ve ilk enfeksiyonla birlikte şiddetli semptomları olanların 3,5 kat fazla risk altında olduğu görülmüştür (71). Hastalarımızın aktif enfeksiyon süreleri 0 ile 15 gün arasında ve ortalama 5,1 gün şeklinde değişmektedir. Enfeksiyon sürelerine göre hastalık şiddeti belirlenmemektedir. Ancak, yatış ihtiyacının olmasının orta şiddette hastalık, yoğun bakım ihtiyacının olmasının ise ağır şiddette hastalık belirtisi olması göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamızda hasta grubumuzda aktif enfeksiyon sürecinde yatışı olan 16 hasta olmuştur. Hastalardan hiç birinin yoğun bakım ihtiyacı gelişmemiştir. Yatış durumu ile Long COVID semptomları arasında anlamlı ilişki saptanmamış olduğundan, hastalık şiddeti ile ilişkinin olmadığı düşünülebilir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %6,3 (n=16)'nin aktif enfeksiyon sürecinde yatış öyküsü vardı ve ortalama yatış süreleri yatış günü $5,27 \pm 3,08$ gün (1 – 12 gün) idi. Diğer çalışmalarda %4,3 - %13,1 gibi oranlarda olduğu görülmüştür

(70, 83). Literatürdeki çalışmaların çoğunda hastaların yatış durumları detaylandırılmamış ve süresi belirlenmemiştir. Roge ve arkadaşlarının çalışmasında 236 hastanın %13,1 'inin yatış öyküsü vardır ve ortalama hastanede kalış süresi 3,8 gün olarak görülmüştür (80). Funk ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastanede yatan çocukların %9,8'inin ve yatırılmayan çocukların %4,6'sının 90 günlük takip-te semptom bildirdikleri saptanmış olup, hastanede yatış öyküsünün olması uzamış semptomlar için anlamlı görülmüştür (84). Çalışmamızda yatış öyküsünün olması ile uzamış semptom arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Messiah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da olduğu gibi bizim hastalarımızın da çoğu (%82) aşılanmamıştır. Bu çalışmada aşılanmamış olanların, Long COVID açısından 2,44 kat daha riskli olduğu görülmüştür (71). Bizim çalışmamızda aşılanma durumu ile Long COVID arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ek olarak çocuklarda aşı yapılabilmesi için yaş sınırının 12 olması ve çalışma grubumuzdaki yaş ortalamasının 8,6 yıl olmasından kaynaklı olarak aşısızlık oranının yüksek olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca ebeveyleerin aşı red veya tereddüt durumları mevcut olup aşılanma programları da bundan etkilenmiştir (85).

Yorgunluk (%47) ve baş ağrısı (%35) gibi somatik veya yapısal semptomlar, COVID sonrası çocuk ve ergenlerde en sık bildirilen semptomlar olarak görülmüştür (86, 87). Enfeksiyon sonrası yorgunluğun COVID-19 sonrası çocuklarda yaygın olduğu ancak Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS), Epstein-Barr, Dang, Zika, Ebola ve Chikungunya virüs enfeksiyonları gibi durumlardan sonra da kaydedildiğini belirtmek önemlidir (53, 88). Borch ve arkadaşlarının çalışma-

sında en fazla yakınılan semptom yorgunluk ve koku kaybı olarak saptanmıştır (78). Osmanov ve arkadaşlarının çalışmasında %10,6, Buonsenso ve arkadaşlarının çalışmasında %10,8, Roge ve arkadaşları ise %19,2 oranla yorgunluk sık belirtilen semptomlar arasındadır (80, 83, 89). Çalışmamızdaki postenfeksiyöz yorgunluk oranı %7,5 olup literatürdeki diğer çalışmalardan daha az sıklıkta olduğu görülmüştür. Bu durumun ailelerin çocukların yorgunluk gibi subjektif ve belirsiz semptomlarını fark edememesi veya olayları hatırlamama durumundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Long COVID için çocuklarda saptanan uzun süreli semptom oranları literatürdeki çalışmalarda oldukça değişkenlik göstermektedir. Osmanov ve arkadaşlarının kontrol grubu olmadan yaptığı çalışmada %24 (89), Buonsenso ve arkadaşlarının İtalya’da yaptığı çalışmada teşhisten ≥ 120 gün sonra değerlendirilen 68 çocuktan 29’u (%42.6) hala bu semptomlardan rahatsız olarak saptanmıştır. Funk ve arkadaşlarının çalışmasında 45 katılımcının toplam 24’ü (%53,3) en az 1 sistemik semptom dahil olmak üzere 1’den fazla uzamış semptom belirtmişlerdir (84). Messiah ve arkadaşları uzamış semptom oranının %4,5 olduğunu tahmin etmektedir (71). Çalışma grubumuzun %29,4’ü enfeksiyon sonrasında en az 1 aydan uzun süren uzamış 1 semptomu sahiptir. Literatürle benzer oranlarımız olmakla birlikte her çalışmanın farklı sınırlılıkları nedeni ile Long COVID için net bir yüzde belirtilememektedir.

Çalışmamızda uzun süreli semptomları olanların yaş ortalamasının daha büyük olduğu görülmüştür ve anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna uygun olarak

Borch ve arkadaşlarının çalışması ve diğer raporlar semptomların yaş dağılımının daha büyük çocukların küçük çocuklara göre daha sık etkilenmesiyle farklılık gösterdiğini belgelemiştir (78). Osmanov ve arkadaşları ileri yaş olarak “12-18 yaş ” grubunun, Funk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 14 yaşından büyük çocukların diğer hastalara göre Long COVID açısından daha riskli olduğunu saptanmıştır (84, 89). Seery’nin çalışmasında da uzun süreli COVID-19 için risk faktörlerine baktığımızda, kalıcı semptomlar geliştirme riskinin yaşla birlikte arttığı görülmüştür (79).

Literatür incelemesinde uzun süreli COVID semptomları genel olarak 1-5 ay içinde düzelme göstermiştir (78, 89). Çalışmamızda semptomlar ortalama 9 ay kadar sürmüştür.

2022 Şubat ayında yayınlanan bir meta-analize göre öksürük %17, baş ağrısı %35, bilişsel zorluklar %26, ağrı %25, karın ağrısı %25, ishal %15, koku kaybı %18, dispne %43 yaygınlıkta olduğu görülmüştür (90). Başka bir meta-analizde en sık görülen 5 belirti yorgunluk, baş ağrısı, dikkat bozukluğu, saç dökülmesi ve nefes darlığıdır (86). Yorgunluk literatürle uyumlu şekilde çalışmamızın en sık görülen bulgusudur. Çalışmamızdaki öksürük ve dispne yaygınlıkları %4,7 saptanmıştır. Lopez-Leon ve arkadaşlarının çalışmasında dispne ve öksürük hastaların sırasıyla %24 ve %19’unda bulunmuştur. Hastaların görüntülemelerinde enfeksiyona yönelik rezidüel bulgular da saptanmış olduğundan uzun vadeli sonuçları için ek araştırmaların yapılması gerektiği savunulmuştur (86). Çalışmamızdaki sonuçlar arasında öksürük en sık bildirilen semptomlardan biridir, ancak öksürük

semptomunun az saptanmış olmasının sebebi, örneklem büyüklüğünün yeterli olmamasından kaynaklanabilir.

Uzun süreli öksürük bildiren hastalarımızın öyküsünde yatış durumları dikkat çekmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların yatış sebeplerinin solunum sistem tutulumu olması uzun vadede özellikle bu hastaları takip etmeyi gerektirebilir.

Long COVID semptomlarından kalıcı koku kaybı ise çalışmamızda 2 hasta da mevcut olup Arjantin’de kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada da yalnızca COVID-19 grubunda görüldüğü bildirilmiştir (79). Hastalarda nadir görülen bir durum olmasından kaynaklı net bir veri yoktur. Bu hastaların uzun süreli izlemlelerinde şikayetlerinin devamlılığı izlenmelidir.

Disfoni çocuklarda uzun süreli bir COVID semptomu olarak tanımlanmıştır. 50 hastalık retrospektif bir çalışmada hastaların dokuzunda disfoni olduğu saptanmıştır. Hastalara konservatif tedavi uygulanmış ve 6 ay içerisinde düzeldiği görülmüştür (91). Bizim çalışmamızda 3 hastada gözlenmiş olup, izlemde kendiliğinden gerilemiştir. Hastalarda işlevselliği etkileyebilecek bir semptom olan disfoninin geçici olduğunun görülmesi aileler ve sağlık çalışanları için endişe giderici bulgu olarak değerlendirilebilir.

Yetişkinlerin, COVID-19 teşhisinden sonra yeni bir psikiyatrik bozukluk teşhisi konma riski iki katına çıkmaktadır ve en yaygın psikiyatrik durumlar anksiyete bozuklukları, uykusuzluk ve demanstır (92). Çalışmamızda da literatürde yetişkinler için bahsedilen psikiyatrik bozukluk durumunu destekleyecek şekilde

takipte anksiyete ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı alan hastalar mevcuttur. Uyku bozuklukları da psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (93). Hasta grubumuzda uyku bozukluğu oranı %2,4 olarak görülmüştür ancak uyku bozukluğu ile anksiyete arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Pediyatrik COVID enfeksiyonu sonrası ortostatik intolerans ile ilgili yetişkin verileri mevcuttur ancak çocuklar hakkında bilgi sınırlı olup vaka bazlı raporlar bildirilmiştir (94). Kennedy Krieger Enstitüsü Pediyatrik Post-COVID-19 Rehabilitasyon Kliniği'nde görülen hasta kohortunda 8 hastanın ikisinde ortostatik intolerans izlenmiştir (95). Çalışmamızda 5 hastada ortostatik intolerans saptanmıştır. Farklı etkenler sonrasında da görülebilen bir durum olduğundan otoimmünite, artmış sempatik aktivite, hipovolemi gibi mekanizmalarla açıklanabileceği düşünülmektedir (95, 96).

Çocuklarda Long COVID durumunun belirsizliği devam etmekte olup literatürde önceki çalışmaları desteklemeyen veriler de mevcuttur. Örneğin Borch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubundaki çocuklar, SARS-CoV-2 ile enfekte olanlardan önemli ölçüde daha fazla konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, öksürük, mide bulantısı, ishal ve ateş şikayeti yaşamıştır (78). CDC veri tabanı ile yapılan çalışmada da COVID enfeksiyonu geçirmiş hastalarda kas bozuklukları ve uyku bozuklukları oluşma riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (5). Bu durum pandemideki kapanma kararlarının, günlük hayatın değişiminin sosyal ve fiziksel sonuçları olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu uzun süreli semptomlar dışında kontrol grupları ile yapılan bir çalışmada bazı hastalıkların sıklığının COVID geçirmiş kişilerde daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak bu hastalıklar pozitif grup içerisinde de nadir olarak görülmüştür (5). Bu hastalıklar akut pulmoner emboli, miyokardit, kardiyomiyopati, venöz tromboembolik olay, akut böbrek yetmezliği ve tip 1 diyabettir. Bu çalışmadaki sonuçlara göre hasta grubumuzda bakıldığında COVID-19 sonrasında sadece ADEM tanısı alan 1 hasta olmuştur ancak belirtilen diğer hastalıklara rastlanmamıştır.

Çalışmamızda semptomların kalıcı olmadığı ve genellikle tedavi almadan kendiliğinden gerilediği görülmektedir. Ancak uzamış semptom varlığını gösteren sonuçlarımız SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocukların aktif enfeksiyondan sonraki dönemde özel olarak izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle pandemi süreci yeni bir virüsün bilinmezliği altında sağlık çalışanlarının da toplumun da endişelerini artırmış ve karşılaşılabilecek her semptom öncelikle COVID ile açıklanmaya çalışılacaktır. Önceki epidemik ve pandemik durumlar veya postenfeksiyöz uzun süreli semptomların varlığı da bu endişeleri arttırmaktadır. Yeni bir hastalık olan COVID enfeksiyonunu daha iyi tanımak ve gelecekte sağlık çalışanlarının, araştırmacıların uzun vadeli COVID -19'un etkilerini fark etmesini sağlamak için, önleme, teşhis ve hastalık yönetimi hakkında daha iyi kararlar almak adına çalışmalara ve hasta takiplerine devam edilmelidir. Önümüzdeki süreçte hastaların muayeneleri esnasında COVID -19'un uzun vadede etkilenimlerinin olabileceği de akılda tutularak değerlendirmeler yapılmalıdır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlar net bir vaka tanımının olmaması, değişken dahil etme kriterlerinin olması ve takip sürelerinin farklı olmasıdır. Literatürde çalışmaların çoğu, klinik değerlendirme ve akciğer fonksiyon testi veya görüntüleme gibi nesnel parametreler olmaksızın, kişinin kendisi veya ebeveynleri tarafından bildirilen anketlerdeki semptomlara dayanmakta ve bizim çalışmamızda da nesnel veriler kullanılmamıştır. Ebeveynlerin geçmiş olayları hatırlamada zorluk çekmesi veya önemsiz görülen semptomlar olması nedeni ile eksik bilgi oluşabilmektedir. Ayrıca, ebeveynlerle yalnızca bir kez görüşülmüştür.

Çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki verilerin çoğunda bir kontrol grubunun olmaması, uzun süreli COVID'e atfedilebilen semptomları pandemi ile ilişkili semptomlardan ve çocukluk çağında müphem, anlaşılması zor, yaygın olabilecek semptomları ayırmayı zorlaştırır. Çalışmamızın tek merkezli olması da örneklem büyüklüğünü etkilemekte olup etkinliğini azaltmaktadır.

Kronik hastalığı olan çocukların dahil edilmemesi çoklu değişkenleri dışlayacağından semptomları COVID'e bağlı etki olarak açıklamakta kolaylık sağlamıştır. Örneğin astım ile takipli hastada öksürük, nefes darlığının hastalığın doğal seyrinde de görülebilmesi, romatolojik hastalıklarda ağrıların yaygın olabilmesi, serebral palsi olan hastalarda semptomların anlaşılabilmesi gibi durumların Long COVID'in değerlendirmesinde yanıltıcı olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastanemiz Çocuk Enfeksiyon bölümünce ayaktan takip edilmiş veya yatarak tedavi olmuş hastaların verileri analiz edilmiş ve süreç içerisinde çocuklarda da görülebilen Long COVID durumu incelenmiştir. Sonuç ola-

rak literatürle uyumlu şekilde en yaygın bulgunun yorgunluk olduğu ve daha büyük çocuklarda uzun süreli semptomların daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde Long COVID ile ilgili çalışmaların az olması nedeni ile Türk çocuklar ile ilgili veri sağlayacak bir çalışma olması beklenmektedir.



6.SONUÇLAR

1. Çalışmada 2020 Mart-2022 Temmuz ayları arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafınca COVID -19 PZR pozitifliği ile takip edilen 255 hasta değerlendirilmiştir.
2. 255 hastanın 136'sı (%53,3) erkek, 119'u (%46,7) kız olarak görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması $8,6 \pm 5,26$ yıl olarak saptanmıştır.
3. Çalışma grubunun %6,3'ünün (n=16) akut enfeksiyon sürecinde hastane yatış öyküsü mevcuttur. 255 hastanın %6,7'si (n=17) aktif enfeksiyon sırasında tedavi almıştır. 2 hastada COVID için etken yönelik tedavi verilmiştir.
4. Hastaların %16,9'u (n=43) COVID -19' a karşı aşılanmıştır.
5. Toplam 75 (%29,4) hastada uzun süreli en az 1 semptom saptanmıştır.
6. Uzamış semptomu olan hastaların %54,7 'si (n=41) erkektir. Erkek hastaların % 30,14'ü, kız hastaların % 28,6'sı için uzamış semptom bildirilmiştir.
7. Uzun süreli semptomları nedeni ile hastaların %29,3'ünün doktor başvurusu olmuştur.
8. Çalışmamızda en sık belirtilen semptom %7,5 (n=19) oranla yorgunluktur.
9. Yorgunluk belirten hastaların semptom süreleri ortalama $9,68 \pm 7,12$ ay, en az 2 ay en fazla 24 ay sürmüştür.
10. Karın ağrısı 13 hastada ortalama $8 \pm 4,6$ ay sürmüştür ve sık görülen semptomlardandır.
11. Tat kaybı ve döküntü hiçbir hastada saptanmamıştır.

12. Kas güçsüzlüğü uzun süreli semptom olarak görülmemiştir ancak 3 yaşındaki bir erkek hastada enfeksiyondan 1 ay sonra akut kas güçsüzlüğü gelişmiş ve hastane başvurusunda ADEM tanısı almıştır.
13. Beyin sisi 15 hastada saptanmıştır ve bu hastalardan ikisi süreç içerisinde DHEB tanısı almıştır. Uyku bozukluğu olan 6 hasta vardır, bu hastaların 3'ü anksiyete tanısı almıştır.
14. Koku kaybı olan 6 (%2,4) hasta vardır. 2 hastanın şikayetleri halen devam etmektedir. Tanı tarihleri delta varyant dönemi ile uyumludur.
15. Öksürük şikayeti olan 12 hasta vardır ve yatış durumu incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).
16. Cinsiyet, hastalığın geçirildiği zaman ve COVID-19' a karşı aşılama durumu ile uzun süreli semptomlar arasında ilişki saptanmamıştır.
17. Uzamış semptomu olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

7. KAYNAKÇA

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması “COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı” T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2020.
2. Ludvigsson, J.F., Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatrica*, 2021. **110**(3): p. 914-921.
3. Irfan, O., et al., Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 2021. **106**(5): p. 440-448.
4. Walitt, B. and E. Bartrum, A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain reports*, 2021. **6**(1).
5. Kompaniyets, L., et al., Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022. **71**(31): p. 993-999.
6. AAP. Critical Updates on Covid-19/Covid-19 Interim Guidance/Post-COVID-19 Conditions in Children and Adolescents. 09.02.2022; Available from: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/post-covid-19-conditions-in-children-and-adolescents/> (erişim tarihi: 12.01.2023).
7. Maddux, A.B., et al., Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics*, 2022. **150**(3).
8. Zhu, N., et al., A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*, 2020.
9. Dong, Y., et al., Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 2020. **145**(6).
10. Yonker, L., et al., Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr* 2020; 227: 45-52. *J Pediatr*. doi. **10**.

11. Zimmermann, P. and N. Curtis, Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Archives of disease in childhood*, 2021. **106**(5): p. 429-439.
12. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (erişim tarihi:22.03.2023).
13. Okpeku, M., Possibility of COVID-19 eradication with evolution of a new omicron variant. *Infect Dis Poverty*, 2022. **11**(1): p. 30.
14. Nyberg, T., 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): p. 1303-1312.
15. Morawska, L. and D.K. Milton, It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*, 2020. **71**(9): p. 2311-2313.
16. Meyerowitz, E.A., et al., Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*, 2021. **174**(1): p. 69-79.
17. CDC. Information for Pediatric Healthcare Providers. 2022 19.10.2022; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>.
18. United States Centers for Disease Control and Prevention. People with certain medical conditions. Additional information on children and teens.<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html#ChildrenAndTeens> (12 Ocak 2023 tarihinde erişildi).
19. Forrest, C.B., et al., Severity of acute COVID-19 in children< 18 years old March 2020 to December 2021. *Pediatrics*, 2022. **149**(4).
20. Zhu, F. and J.Y. Ang, COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management. *Current infectious disease reports*, 2022: p. 1-12.
21. Stokes, E.K., et al., Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, january 22–may 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020. **69**(24): p. 759.
22. Karbuz, A., et al., Epidemiological, clinical, and laboratory features of children with COVID-19 in Turkey. *Frontiers in Pediatrics*, 2021. **9**: p. 631547.

23. Tezer, H. and M. Deniz, From asymptomatic to critical illness-different clinical manifestations of COVID-19 in children. Turkish journal of medical sciences, 2021. **51**(7): p. 3262-3272.
24. Zhu, F. and J.Y. Ang, COVID-19 infection in children: diagnosis and management. Current infectious disease reports, 2022. **24**(4): p. 51-62.
25. Lu, X., et al., SARS-CoV-2 infection in children. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(17): p. 1663-1665.
26. Riphagen, S., et al., Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. The Lancet, 2020. **395**(10237): p. 1607-1608.
27. Labò, N., H. Ohnuki, and G. Tosato, Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. Cells, 2020. **9**(7): p. 1583.
28. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
29. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID19). 2020; Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
30. Stafie, C.S., et al., Pathogenic Connections in Post-COVID Conditions: What Do We Know in the Large Unknown? A Narrative Review. Viruses, 2022. **14**(8).
31. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. March 2, 2020 2020; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>. (erişim tarihi: 18.04.2023).
32. van Kasteren, P.B., et al., Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. Journal of Clinical Virology, 2020. **128**: p. 104412.
33. CDC. Interim guidelines for collecting and handling of clinical specimens for COVID-19 testing. 2022 15.07.2022; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (erişim tarihi: 22.01.2023).
34. CDC. Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community. 2022 04.04.2022; Available from:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html> (erişim tarihi : 22.01.2023).

35. UpToDate. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. 2023 27.10.2022; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>.
36. Tezer, H. and T.B. Demirdağ, Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turkish journal of medical sciences, 2020. **50**(9): p. 592-603.
37. Chen, Z.-M., et al., Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World journal of pediatrics, 2020. **16**: p. 240-246.
38. (FDA), U.F.a.D.A. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. 2020; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> (erişim tarihi: 25.03.2023).
39. Müdürlüğü, T.S.B.H.S.G., COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ, Bilimsel Danışma Kurulu alışması 2022. p. 7,8.
40. Deniz, M., A. Tapisiz, and H. Tezer, Drugs being investigated for children with COVID-19. 2020.
41. Chiotos, K., et al., Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with coronavirus disease 2019/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2020. **9**(6): p. 701-715.
42. Shen, K., et al., Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World journal of pediatrics, 2020. **16**(3): p. 223-231.
43. CDC. Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination. 2023 19.01.2023; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html> (erişim tarihi: 22.01.2023).
44. CDC. COVID-19 Vaccination for Children. 2023 01/05/2023; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/planning/children.html> (erişim tarihi :05/05/2023).

45. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: Statement on Myocarditis and Pericarditis. Oct 2021 Available from: <https://www.who.int/news/item/27-10-2021-gacvs-statement-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines-updated> (erişim tarihi: 28.04.2023).
46. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 2023 01.05.2023; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#table-01> (erişim tarihi: 05.05.2023).
47. TC. Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilim Kurulu Toplantısına İlişkin Açıklama (18.08.2021). 2021; Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,85099/koronavirus-bilim-kurulu-toplantisina-iliskin-aciklama-18082021.html> (erişim tarihi: 15.02.23).
48. Kim, H.-C., et al., Psychiatric findings in suspected and confirmed middle east respiratory syndrome patients quarantined in hospital: a retrospective chart analysis. *Psychiatry investigation*, 2018. **15**(4): p. 355.
49. Epstein, L., et al., Post-Ebola signs and symptoms in US survivors. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(25): p. 2484-2486.
50. Wilson, H.W., et al., Post-Ebola syndrome among Ebola virus disease survivors in Montserrado County, Liberia 2016. *BioMed research international*, 2018. **2018**.
51. Braman, S.S., Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006. **129**(1): p. 138S-146S.
52. Jason, L.A., et al., Predictors of post-infectious chronic fatigue syndrome in adolescents. *Health Psychology and Behavioral Medicine: An Open Access Journal*, 2014. **2**(1): p. 41-51.
53. Melenotte, C., et al., Post-bacterial infection chronic fatigue syndrome is not a latent infection. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2019. **49**(2): p. 140-149.
54. Ahn, S.-H., et al., Association between chronic fatigue syndrome and suicidality among survivors of Middle East respiratory syndrome over a 2-year follow-up period. *Journal of psychiatric research*, 2021. **137**: p. 1-6.
55. BAHAR, M. and N.S. DEMİR, DELPHİ TEKNİğİ UYGULAMA SÜRECİNE YÖNELİK ÖRNEK BİR ÇALIşMA: ÇOK FONKSİYONLU TARIM OKURYAZARLIęI. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eęitim Fakóltesi Dergisi*, 2021. **21**(1): p. 35-53.

56. Stephenson, T., et al., Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*, 2022. **107**(7): p. 674-680.
57. Alwan, N.A. and L. Johnson, Defining long COVID: Going back to the start. *Med*, 2021. **2**(5): p. 501-504.
58. Organization, W.H., A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. 2021, World Health Organization.
59. Soriano, J.B., et al., A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021.
60. CDC. Post-COVID Conditions Information for Healthcare Providers. 2022 Dec. 16, 2022; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> (erişim tarihi: 14.01.2023).
61. Maddux, A.B., et al., Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics*, 2022. **150**(3).
62. Raveendran, A., R. Jayadevan, and S. Sashidharan, Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2021. **15**(3): p. 869-875.
63. Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 2020. **181**(2): p. 271-280. e8.
64. Sharif-Askari, N.S., et al., Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 2020. **18**: p. 1-6.
65. Boldrini, M., P.D. Canoll, and R.S. Klein, How COVID-19 affects the brain. *JAMA psychiatry*, 2021. **78**(6): p. 682-683.
66. Merchant, S.N., J.C. Adams, and J.B. Nadol Jr, Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*, 2005. **26**(2): p. 151-160.
67. Oliveira, T.L., et al., Pathophysiology of SARS-CoV-2 in lung of diabetic patients. *Frontiers in Physiology*, 2020: p. 1506.
68. Basu-Ray, I., A. Adeboye, and M.P. Soos, Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19), in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing.

69. Ye, Q., et al., The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2020. **319**(2): p. G245-G252.
70. Rao, S., et al., Clinical features and burden of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA pediatrics*, 2022. **176**(10): p. 1000-1009.
71. Messiah, S.E., et al., Comparison of Persistent Symptoms Following SARS-CoV-2 Infection by Antibody Status in Nonhospitalized Children and Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2022. **41**(10): p. e409-e417.
72. Thallapureddy, K., et al., Long-Term Complications of COVID-19 Infection in Adolescents and Children. *Current Pediatrics Reports*, 2022: p. 1-7.
73. Zimmermann, P., L.F. Pittet, and N. Curtis, Long covid in children and adolescents. *BMJ*, 2022. **376**: p. o143.
74. Agarwal, A., et al., A living WHO guideline on drugs for covid-19. *bmj*, 2020. **370**.
75. Loades, M.E., et al., Rapid systematic review: the impact of social isolation and loneliness on the mental health of children and adolescents in the context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2020. **59**(11): p. 1218-1239. e3.
76. Health, U.D.o. and H. Services, Guidance on “long COVID” as a disability under the ADA, Section 504 and Section 1557. 2021.
77. Buonsenso, D., et al., Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 2021. **110**(7): p. 2208.
78. Borch, L., et al., Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children—a nationwide cohort study. *European journal of pediatrics*, 2022. **181**(4): p. 1597-1607.
79. Seery, V., et al., Persistent symptoms after COVID-19 in children and adolescents from Argentina. *International Journal of Infectious Diseases*, 2023. **129**: p. 49-56.
80. Roge, I., et al., Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other non-SARS-CoV-2 infections in children. *Frontiers in pediatrics*, 2021. **9**: p. 752385.
81. Lopez-Leon, S., et al., Long COVID in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analyses. *medRxiv*, 2022.

82. Radtke, T., et al., Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *Jama*, 2021. **326**(9): p. 869-871.
83. Buonsenso, D., et al., Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiology*, 2022. **17**(8): p. 577-588.
84. Funk, A.L., et al., Post-COVID-19 conditions among children 90 days after SARS-CoV-2 infection. *JAMA Network Open*, 2022. **5**(7): p. e2223253-e2223253.
85. Ceannt, R., et al., Covid-19 vaccine hesitancy and resistance amongst parents of children under 18 years of age in Ireland. *Vaccine*, 2022. **40**(43): p. 6196-6200.
86. Lopez-Leon, S., et al., More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 2021. **11**(1): p. 16144.
87. Zimmermann, P., L.F. Pittet, and N. Curtis, How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*, 2021. **40**(12): p. e482-e487.
88. Islam, M.F., J. Cotler, and L.A. Jason, Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 2020. **8**(2): p. 61-69.
89. Osmanov, I.M., et al., Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*, 2022. **59**(2).
90. Behnood, S.A., et al., Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *Journal of Infection*, 2022. **84**(2): p. 158-170.
91. Halfpenny, R., et al., Dysphonia and dysphagia consequences of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2021. **148**: p. 110823.
92. Rogers, J.P., et al., Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 2020. **7**(7): p. 611-627.
93. Bacaro, V., et al., Insomnia in the Italian population during Covid-19 outbreak: A snapshot on one major risk factor for depression and anxiety. *Frontiers in psychiatry*, 2020. **11**: p. 579107.

94. Miglis, M.G., et al., A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clinical Autonomic Research*, 2020. **30**(5): p. 449-451.
95. Morrow, A.K., et al., Postacute/long COVID in pediatrics: development of a multidisciplinary rehabilitation clinic and preliminary case series. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 2021. **100**(12): p. 1140.
96. Bonyhay, I. and R. Freeman, Sympathetic nerve activity in response to hypotensive stress in the postural tachycardia syndrome. *Circulation*, 2004. **110**(20): p. 3193-3198.



8. ÖZET

COVID-19 POZİTİFLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA LONG COVID DURUMU

Covid-19 çocuklarda genel olarak asemptomatik ya da hafif seyirli olmakla birlikte akut dönem sonrasında da etkisinin devam ettiği bilinmektedir. Pandemi sürecinde öncelikle yetişkinlerde fark edilen daha sonra çocuklarda da görülen enfeksiyon sonrası uzun süreli yorgunluk ve öksürük gibi şikayetler belirmiştir. Bu durum Long COVID olarak yetişkinler için genel adlandırmaya ve tanı kriterlerine sahiptir ancak çocuklarda net tanı kriterleri oluşturulamamıştır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından çok çeşitli kalıcı, tekrarlayan veya yeni fiziksel hastalıklar için "COVID-19 sonrası durum" şemsiye terimi belirlenmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan (her-hangi bir şiddette) ≥ 4 hafta sonra mevcut olan ruh sağlığı semptomları ve durumlar için aynı zamanda "Long COVID" veya "SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akut sonrası sekeleli" (PASC) olarak adlandırılmıştır.

Yapılan çalışmalarda Long COVID durumu net olmamakla birlikte ülkemizdeki çocuklar için veriler de yetersizdir. Uzun süreli semptomlar yaşanması ve buna bağlı endişe hali, hastane başvuruları gibi durumlar sağlık çalışanları ve aileler için iş yükü olacaktır. COVID enfeksiyonu sonrası takip edilecek hastalar pandemi sonrası süreç için yönetim açısından faydalı olacaktır.

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı tarafından 2020 Mart-2022 Temmuz ayları arasında ayaktan veya yatarak takip edilmiş SARS-CoV-2 PZR pozitif 255

hasta değerlendirildi. Olguların demografik verileri, klinik bulguları, enfeksiyon sonrası süreçteki semptomları incelendi. Çalışmamızda uzun süreli en az 1 semptomu olan hasta oranı %29,4 olarak görüldü. Uzun süreli semptomlardan en sık şikayetin yorgunluk olduğu saptandı. Tat kaybı, kas güçsüzlüğü ve döküntü uzun süreli semptom olarak aileler tarafından belirtilmedi. Öksürük şikayeti uzamış olan hastalar değerlendirildiğinde aktif enfeksiyon sürecinde yatış öyküsü olması ile anlamlı ilişki saptandı. Cinsiyet, hastalığın geçirildiği zaman ve aşı durumu ile ilişki saptanmadı. Daha büyük yaştaki hastalarda uzun süreli semptom görülme sıklığı fazla olarak görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Ülkemizde bu alanda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Pandemi süreci sonrasında toplumun sosyal ve fiziksel olarak toparlanması zaman alacak olup çocuklar üzerinde belirsizliğini koruyan etkiler konusunda kapsamlı ve nesnel verileri de içeren çalışmalar yapılmasının durumu aydınlatacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Long COVID, çocuk enfeksiyon, uzun süreli semptomlar

9.SUMMARY

LONG COVID IN CHILDREN WITH COVID-19 POSITIVE

Although Covid-19 is generally asymptomatic or mild in children, it is known that its effect continues after the acute period. During the pandemic period, complaints such as long-term fatigue and cough appeared after the infection, which was first noticed in adults and later seen in children. This condition has a general nomenclature and diagnostic criteria for adults as Long COVID, but clear diagnostic criteria have not been established in children. The umbrella term "post-COVID-19 condition" has been defined by the American Academy of Pediatrics (AAP) and the World Health Organization (WHO) for a wide variety of persistent, recurrent or new physical illnesses. Also termed "Long COVID" or "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection" (PASC) for mental health symptoms and conditions present ≥ 4 weeks after SARS-CoV-2 infection (of any severity).

Although Long COVID is not clear in the studies, but also data for children in our country are insufficient. Experiencing long-term symptoms and related anxiety and increased hospital admissions will be a workload for healthcare professionals and families. However long-term patient follow-up after COVID infection will be beneficial for the management for of post-pandemic period.

In our study, 255 patients with positive SARS-CoV-2 PCR positive who were followed up by Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Pediatric Infection Division between March 2020 and July 2022, either as an outpatient or

inpatient, were evaluated. Demographic data, clinical findings, and post-infection symptoms of the cases were reviewed. In our study, the rate of patients with at least 1 long-term symptom was 29.4%. It was determined that the most common complaint among long-term symptoms was fatigue. Loss of taste, muscle weakness and rash were not reported by the families as long-term symptoms. When the patients with prolonged cough complaints were evaluated, a significant correlation was found with the history of hospitalization in the active infection process. No relationship was found with gender, time of disease and vaccination status. The prevalence of long-term symptoms was higher in older patients, and a statistically significant relationship was found.

There are not enough studies in this field in our country. It will take time for the society to recover socially and physically after the pandemic process, and it is thought that conducting comprehensive and objective studies on the effects that remain unclear on children will enlighten the situation.

Keywords: Long COVID, child infection, prolonged symptoms

10. EKLER

Ek-1 Olgu Formu

MART 2020-TEMMUZ 2022 ARALIĞI SARSCOV-2 PZR POZİTİFLİĞİ
SAPTANMIŞ HASTALARDA LONG COVID DEĞERLENDİRMESİ İÇİN SORGULANACAK SEMP-
TOMLAR

Hasta numarası:

Dosya no :

Telefon:

1. Hastalığı geçirdiği zaman aralığı ;

Ocak 2020-haziran 2020

Temmuz 2020-aralık2020

Ocak 2021-haziran 2021

Temmuz 2021-aralık 2021

Ocak 2022-temmuz 2022

2. Hastanın yaş aralığı

0-3yaş

4-6yaş

7-9 yaş

10-12yaş

13-15 yaş

16-18yaş

3. Ek hastalık durumu varlığı

Yok

Kardiyak

Nörolojik

Metabolik

Romatolojik

İnflamatuvar

Endokrinolojik

Kronik ac

Diğer

4. Hastalık sürecinde yatış oldu mu? Oldu ise sistem tutulumu nedir?

5. Yatış günü ne kadardı?

6. enfeksiyonu sırasında tedavi aldı mı?

7. Enfeksiyon süresi?

8. Aşı oldu mu?

9. Seroloji sonucu var mı?

10. Enfeksiyon süreci sonrası fark ettiğiniz uzamış semptomları oldu mu

Evet

Hayır

11. Eğer semptomları oldu ise ne kadar sürdü

12. Doktor başvurusu oldu mu?

13. Tekrarlayan covid -19 pozitifliği var mı?

Semptomlar

Semptom	Yok	Var	Süresi
Nefes darlığı			
Çarpıntı			
Göğüs ağrısı			
Göğüste rahatsızlık hissi			
Yorgunluk			
Ağrı			
Beyin sisi (Konsantrasyon boz.)			
Uyku bozukluğu			
Ortostatik intolerans			
Periferik nöropati iğnelenme , uyuşma			
Karın ağrısı			
Bulantı			
İshal			
Eklem ağrıları			
Anksiyete			
Döküntü			
Boğaz ağrısı			
Baş ağrısı			
Kulak çınlaması			
Kas zayıflığı			
Koku/tat kaybı			
Disfaji			
Disfoni			