Özgün Çalışma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2023;57(1):60-70*/doi: 10.5578/mb.20239905

Geliş Tarihi (Received): 16.05.2022 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 10.12.2022

COVID-19 Nedeniyle Hastanede Yatan Çocuk Hastalarda Uzun Dönem Etkilerin ve Uzamış COVID Sıklığının Değerlendirilmesi

Long COVID in Children: A Pediatric Center Experience

Asuman DEMİRBUĞA[1](ID), Selda HANÇERLİ TÖRÜN[1](ID), Özge KABA[1](ID), Elif DEDE[1](ID), Neslihan METE ATASEVER[1](ID), Cansu Ceren ERYILMAZ[2](ID), Necla Simay OKAY[2](ID), Ayper SOMER[1](ID)

[1] İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.
[1] *İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Infectious Diseases, İstanbul, Türkiye.*

[2] İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
[2] *İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, İstanbul, Türkiye.*

**Bu çalışma, 57. Türk Pediyatri Kongresi (22-26 Mayıs 2022, Kıbrıs)'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.*

Makale Atıfı: *Demirbuğa A, Hançerli Törün S, Kaba Ö, Dede E, Mete Atasever N, Eryılmaz CC ve ark. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan çocuk hastalarda uzun dönem etkilerin ve uzamış COVID sıklığının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2023;57(1):60-70.*

ÖZ

COVID-19 [Koronavirüs hastalığı-19 (Coronavirus disease-2019)] çocuklarda daha hafif seyrettiği gözlense de pandeminin ilerlemesiyle birlikte COVID-19 sonrası gelişen multisistemik enflamatuvar sendrom (MİSC) başta olmak üzere, hastalığın akut döneminden sonra da birçok kişide semptomların uzun süre devam ettiği gözlenmiştir. Çalışmada, ilk olarak erişkinlerde uzamış COVID, post COVID gibi farklı isimlerle tanımlanan tablonun çocukluk yaş grubundaki seyrini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya 1 Kasım 2020 ve 1 Kasım 2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Çocuk Pandemi Servisinde şiddetli akut solunum yolu sendromu [severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2)] nedeniyle yatırılarak izlenmiş olan 1 ay-18 yaş aralığındaki orta ve ağır bulguları olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Hastaların başvuru şikayetleri ve sonrasında devam eden şikayetlerini öğrenmek üzere bir anket formu oluşturulmuştur. Telefon yoluyla aranarak bilgileri anket formuna kaydedilmiştir. Olgular NICE, RCGP ve SIGN tarafından yayımlanmış olan rehberdeki tanımlamalara göre sınıflandırılmıştır. Toplam 116 hastanın; %57.8 (n= 64)'i erkek, %42.5 (n= 49)'i kız; %53.4 (62)'ü 0-9, %46.6 (54)'sı 10-18 yaş aralığında ve 64 hastada (%55.2) ek hastalık saptanmıştır. Ortalama izlem süresi 5.90 ± 3.61 [min-maks (1-12)] ay; en uzun semptom süreleri: efor kaybında azalma 19.25 ± 74.56 (0-365) gün, konsantrasyonda azalma 11.12 ± 49.75 (0-365) gün, halsizlik 9.61 ± 34.96 (0-365) gün ve öksürük 8.34 ± 35.37 (0-365) gün saptanmıştır. Subakut semptomatik COVID-19 tanımına uyan hasta oranı; %37.9 (n= 44) olarak saptanmıştır. En sık semptomlar; efor kapasitesinde azalma %12.1 (n= 14) ve konsantrasyon bozukluğu %10.3 (n= 12) olarak tespit edilmiştir. Kronik/post COVID-19 tanımına uyan hasta oranı %11.2 (n= 13) bulunmuştur. Birinci yılında sekiz hastada hala devam eden yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü gibi şikayetler gözlenmiştir. Bunlardan akut hastalık döneminde Tip 2

İletişim (Correspondence): *Uzm. Dr. Asuman Demirbuğa, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Topkapı Mahallesi, Millet Caddesi, Fatih, İstanbul, Türkiye.*
Tel (Phone): *212 414 20 00 (33217),* ***E-posta (E-mail):*** *asumandemirbuga@hotmail.com*

diyabetes mellitus (DM) tanısı alan bir hasta, COVID-19 sonrası alerjik rinit tanısı alan iki hasta olmuştur. Subakut/devam eden semptomları olan yaş gruplarına göre konsantrasyon bozukluğu oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. 10-18 yaş grubunda konsantrasyon bozukluğu oranı 0-9 yaş grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (p= 0.037) olup diğer semptomlar açısından yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalık durumuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya sadece yatan hastalar dahil edilmiş olsa da literatürle benzer şekilde yorgunluk ile konsantrasyon güçlüğü en sık devam eden semptomlar arasında yer almış ve yaşça büyük çocuklarda sıklığının daha da fazla olduğu görülmüştür. Sadece uzamış semptomlar değil yeni gelişebilecek hastalıklar açısından da COVID-19 geçiren çocukların semptom yönünden takibinin yapılması hem erken teşhis ve hem de farkındalık açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: *COVID-19; çocuk; uzamış COVID; SARS-CoV-2.*

ABSTRACT

Although COVID-19 (Coronavirus disease-2019) is observed to be milder in children, it has been observed that the symptoms continue for a long time in many people after the acute period of the disease, especially the multisystemic inflammatory syndrome (MISC) that developed after COVID-19 with the progression of the pandemic. Although it was first defined by different names such as long COVID and post COVID in adults, it has been observed in studies that similar complaints such as cough, fatigue and difficulty in concentrating continue for a long time in children, just as in adults. In our study, we aimed to evaluate the status of long COVID in childhood. Our study included patients aged from one month to 18 years with moderate and severe symptoms who were hospitalized and discharged for SARS-CoV-2 infection in İstanbul University Faculty of Medicine between November 1, 2020 and November 1, 2021. A questionnaire form was created to learn about the complaints of the patients and their ongoing complaints. The patients/parents were called by phone and their complaints were recorded in the questionnaire. The patients were classified according to the definitions in the guidelines published by NICE, RCGP and SIGN. In total, 116 patients were included; 57.8% (n= 64) male, 42.5% (n= 49) female; 53.4% (n= 62) 0-9, 46.6% (n= 54) 10-18 years old. Comorbid conditions were found in 64 (55.2%) patients. The mean follow-up period was 5.90 ± 3.61 [min-max (1-12)] months; longest symptom durations: decrease in effort loss/fatigue 19.25 ± 74.56 (0-365) days, concentration difficulties 11.12 ± 49.75 (0-365) days, fatigue 9.61 ± 34.96 (0-365) days and cough were 8.34 ± 35.37 (0-365) days. The percentage of the patients who met the definition of subacute/ongoing symptomatic COVID-19 was 37.9% (n= 44). The most common symptoms were the decrease of effort capacity/fatigue 12.1% (n= 14) and the concentration difficulties 10.3% (n= 12) in subacute symptomatic patients. The percentage of patients matching the definition of chronic/post COVID-19 was 11.2% (n= 13). In the first year of the disease, ongoing complaints such as fatigue and concentration difficulties were observed in eight patients. The rate of concentration difficulties in the 10-18 age group was statistically significantly higher than the 0-9 age group (p= 0.037). In terms of other symptoms, no significant difference was found according to age, gender and concomitant disease status. Out of these, one patient was diagnosed with Type 2 diabetes mellitus during the acute illness, and two patients were diagnosed with allergic rhinitis after COVID-19. A statistically significant difference was found in the rates of concentration disorders according to age groups with subacute/ongoing symptoms. Although only the hospitalized patients were included, fatigue and difficulty in concentration were among the most common ongoing symptoms in our study, similar to the literature, and they were seen to be more common in older children. It is important both for early diagnosis and awareness to follow up children with COVID-19 in terms of symptoms, not only in terms of prolonged symptoms but also in terms of new diseases.

Keywords: *COVID-19; children; long COVID; SARS-CoV-2.*

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) Ekim 2021'de yayımladığı rapora göre tüm COVID-19 olguları içerisinde çocuk oranları; beş yaş altı %1.8, 5-14 yaş %6.8, 15-24 yaş %14.8 olup ölüm oranları sırasıyla %0.1, %0.1 ve %0.4 olarak belirtilmiştir[1]. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi [U.S. Centers for Disease Control (CDC)] Nisan 2022

itibarıyla olan verilerine göre yaklaşık 71 milyon doğrulanmış olgunun %17.6'sını 0-17 yaş aralığı oluşturmakta olup bu grupta 1500 çocuk ölümü bildirilmiştir[2]. Pandeminin ilk dönemlerinde erişkinlere göre çocukların daha az oranda etkilendiği yönünde çalışmalar bildirilmiş olsa da zamanla COVID-19 ilişkili MİSC gibi tabloların çocuklarda önemli sonuçlar doğurduğu görülmüştür[3]. Ayrıca akut dönem atlatıldıktan sonra da COVID-19 ilişkili semptomların uzun süre devam ettiği veya ek bulguların ortaya çıktığının gözlenmesiyle birlikte post COVID-19, uzamış COVID, persistan COVID gibi tanımlamalar ortaya çıkmıştır[4]. DSÖ, Aralık 2021'de post COVID/uzamış COVID tanımı yapmış ve COVID-19 geçirenlerin yaklaşık %10-20'sinin hastalığı atlattıktan sonra da orta veya uzun vadede şikayetlerinin devam ettiğini belirtmiştir[5]. İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü [National Institute for Health and Care Excellence (NICE)], Genel Pratisyenler Kraliyet Koleji [Royal College of General Practitioners (RCGP)] ve İskoç Üniversitelerarası Rehberler Ağı [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)] ortak olarak çocuk ve erişkinlerde COVID-19'un uzun dönem etkileri ile ilgili bir rehber yayınlamıştır[4]. Çocuklarda uzamış COVID prevalansı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Yakın zamanda çocuklarda ve genç erişkinlerde post COVID tanımı ile ilgili bir konsensüs raporu da yayınlanmıştır[6]. Erişkinlerde 200'den fazla semptom uzamış COVID ile ilişkili bulunmuş olup çocuklarda da erişkinlere benzer şekilde yorgunluk, baş ağrısı gibi semptomlar sık görülmektedir[7].

Bu çalışmada, COVID-19 nedeniyle yatan çocuk hastalarda semptomların sıklığını ve süresini, yaş, cinsiyet ve kronik hastalık durumunun persistan semptomlara etkisi olup olmadığını, post-akut COVID-19 sıklığını göstermek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 18.10.2021, Sayı: 525973, E-29624016-050.99-525973).

Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 1 Kasım 2020 ve 1 Kasım 2021 tarihleri arasında çocuk pandemi servisinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle yatarak tedavi görüp taburcu olan 1 ay-18 yaş aralığındaki orta ve ağır bulguları olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. MİSC tanısı alan olgular dahil edilmedi.

Çalışmanın Yöntemi

Hastaların yaş, cinsiyet, yatış tarihleri, iletişim bilgileri gibi verileri tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenerek elde edildi. Hastaların başvuru şikayetleri ve sonrasında devam eden şikayetlerini öğrenmek üzere bir anket formu oluşturuldu. Hastalar telefon yoluyla aranarak şikayetleri anket formuna kaydedildi.

Hastalık Tanımları

Olgular, NICE, RCGP ve SIGN tarafından yayımlanmış olan rehberdeki tanımlamalara göre sınıflandırıldı[4]. Post-akut COVID-19 tanımı; akut COVID-19 enfeksiyonu tanımlan-

masından sonraki ilk dört haftalık süreç sonrası devam eden veya yeni gelişen, başka bir nedenle açıklanmayan belirti ve bulguları kapsamaktadır.

Subakut/semptomatik COVID-19, hastalık başlangıcından 4-12 hafta sonra ortaya çıkan veya devam eden semptom veya bulgular olarak tanımlandı. Post COVID-19, hastalık başlangıcından 12 hafta sonrasında devam eden veya yeni gelişen başka bir nedenle açıklanmayan belirti ve bulgular olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0. paket programı ve OpenEpi versiyon 3.01 kullanılarak yapıldı. Veri analizinde istatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistiklerin (frekans, ortalama, standart sapma, en büyük, en küçük) yanı sıra ki-kare testi ya da Fisher's exact testleri uygulandı. Post-akut COVID-19 semptomlarının görülme sıklıkları cinsiyet, yaş grubu, ek hastalık durumuna göre çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre ki-kare testi ya da Fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. $p< 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 1 Kasım 2020-1 Kasım 2021 tarihleri arasında orta ve ağır klinik tablo ile serviste yatarak izlenmiş olan toplam 116 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında; %57.8 (n= 64)'i erkek, %42.5 (n= 49)'i kız, 0-9 yaş aralığında hasta sayısı 62 (%53.4), 10-18 yaş aralığında hasta sayısı 54 (%46.6) bulunmuştur. Eşlik eden kronik hastalık durumlarına bakıldığında 64 (%55.2) hastada ek hastalık saptanırken 52 (%44.8)'sinde saptanmamıştır. Ek hastalıklara bakıldığında başta astım

Tablo I. *Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Ek Hastalık Varlığına Göre Dağılımı*

		n	%
Cinsiyet	Erkek	67	57.8
	Kız	49	42.2
Yaş Grubu (Yıl)	0-9	62	53.4
	10-18	54	46.6
Ek Hastalık	Var	64	55.2
	Yok	52	44.8
Eşlik Eden Ek Hastalıkların Sınıflaması	İmmün Yetmezlik, Hemato-onkoloji ilişkili	15	23.4
	Genetik/Sendromik	10	15.6
	Nöroloji	10	15.6
	Kardiyoloji	5	7.8
	Alerji-Göğüs	17	26.6
	Endokrin Hastalık	2	3.1
	Nefroloji (Renal Nakil)	3	4.6
	Diğer Hastalıklar	2	3.1

olmak üzere alerji-göğüs hastalıkları grubu ardından hematolojik-onkolojik hastalığı olan hastalar olduğu görülmüştür. Genetik/sendromik hasta grubunda Down sendromu dikkat çekmiştir. Renal nakil öyküsü olan üç hasta olmuştur (Tablo I).

Hastaların ortalama izlem süresi 5.90 ± 3.61 ay olup min-maks 1-12 ay ve medyan takip süresi altı ay olarak belirlenmiştir [25-75 IQR (3-7.75)]. Hastaların ortalama semptom sürelerine bakıldığında en uzun süre ile efor kaybında azalma 19.25 ± 74.56 (0-365) gün, ardından konsantrasyonda azalma 11.12 ± 49.75 (0-365) gün, halsizlik 9.61 ± 34.96 (0-365) gün, öksürük 8.34 ± 35.37 (0-365) gün, kas ağrısı 6.82 ± 35.35 (0-365) gün olduğu görülmüştür (Tablo II).

Hastalara ankette belirtilen 20 semptom dışında ek yakınmaları olup olmadığı da sorulmuştur. Ankette sorgulananlar dışında 16 hasta ek semptomlar tarif etmiştir. Bunlar arasında en sık iştahsızlık %5.2 (n= 6) ve saç dökülmesi %3.4 (n= 4) olmak üzere halüsinasyon, gözlerde kızarıklık, el ve ayaklarda soyulma, sivilce tarzı lezyonlarda artış, bacaklarda uyuşma hissi, vücutta ödem gibi şikayetler saptanmıştır.

Tablo II. *Hastaların Ortalama Semptom Süreleri*

	Semptom Süresi	
Semptom	**Mean ± SD**	**Min-Maks**
Ateş	2.91 ± 3.43	0-30
Öksürük	8.34 ± 35.37	0-365
Halsizlik	9.61 ± 34.96	0-365
Kas Ağrısı	6.82 ± 35.35	0-365
Boğaz Ağrısı	1.66 ± 4.54	0-30
Burun Tıkanıklığı	2.31 ± 5.44	0-30
Ses Kısıklığı	1.16 ± 4.51	0-30
Tat Kaybı	1.22 ± 3.51	0-15
Koku Kaybı	1.13 ± 3.46	0-15
Göğüs Ağrısı	1.65 ± 4.85	0-30
Dispne	3.97 ± 7.73	0-30
Çarpıntı	2.07 ± 6.36	0-30
Bulantı	1.24 ± 3.01	0-20
İshal	1.93 ± 5.18	0-30
Karın Ağrısı	1.29 ± 4.38	0-30
Baş Ağrısı	1.59 ± 8.65	0-90
Baş Dönmesi	0.50 ± 2.14	0-15
Konsantrasyon Bozukluğu	11.12 ± 49.75	0-365
Cilt Döküntüsü	1.47 ± 8.95	0-90
Efor Kaybı	19.25 ± 74.56	0-365

Tablo III. *Hastaların Semptom Sıklığı (Başvuru, 1-3. Ay, 3. Ay Sonrası ve 1. Yıl Değerlendirmeleri*

	İlk Başvuru		1-3 Ay		3. Aydan Sonra		12. Ay	
Semptom	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Ateş	96	82.8	1	0.9	+	0	0	0
Öksürük	61	52.6	8	6.9	3	2.6	2	1.7
Halsizlik	87	75.0	8	6.9	2	1.7	1	0.9
Kas Ağrısı	33	28.4	5	4.3	2	1.7	1	0.9
Boğaz Ağrısı	31	26.7	2	1.7	0	0	0	0
Burun Tıkanıklığı	37	31.9	3	2.6	0	0	0	0
Ses Kısıklığı	15	12.9	2	1.7	0	0	0	0
Tat Kaybı	16	13.8	0	0	0	0	0	0
Koku Kaybı	14	12.1	0	0	0	0	0	0
Göğüs Ağrısı	24	20.7	2	1.7	0	0	0	0
Dispne	53	45.7	8	6.9	0	0	0	0
Çarpıntı	25	21.6	5	4.3	0	0	0	0
Bulantı	40	34.5	0	0	0	0	0	0
İshal	34	29.3	3	2.6	0	0	0	0
Karın Ağrısı	23	19.8	2	1.7	0	0	0	0
Baş Ağrısı	23	19.8	1	0.9	1	0.9	0	0
Baş Dönmesi	11	9.5	0	0	0	0	0	0
Konsantrasyon Bozukluğu	9	7.8	12	10.3	5	4.3	2	1.7
Cilt Döküntüsü	8	6.9	2	1.7	1	0.9	0	0
Efor Kaybı	20	17.2	14	12.1	6	5.2	5	4.3

Hastaların semptomları başvuru anında, tanı sonrası birinci aydan sonra, üçüncü aydan sonra ve birinci yılda şeklinde değerlendirilmiştir (Tablo III).

Başvuru anında hastaların en sık semptomlarının; ateş (%82.8), halsizlik (%75), öksürük (%52.6), dispne (%45.7), bulantı (%34.5) olduğu görülmüştür. Birinci aydan sonra yakınmaları devam eden hastalara bakıldığında en sık yakınmaların efor kaybı %12.1 (n= 14), konsantrasyon bozukluğu %10.3 (n= 12), halsizlik %6.9 (n= 8), öksürük %6.9 (n= 8), dispne %6.9 (n= 8) ve kas ağrısı %4.3 (n= 5) olduğu görülmüştür. Üçüncü aydan sonra efor kaybı %5.2 (n= 6), konsantrasyon bozukluğu %4.3 (n= 5), öksürük %2.3 (n= 3), halsizlik %1.7 (n= 2), cilt döküntüsü %0.9 (n= 1), kas ağrısı %1.7 (n= 2) ve baş ağrısı %0.9 (n= 1) devam eden semptomlar olarak saptanmıştır.

Birinci yılında değerlendirilen 29 hasta olup bunların 8 (%27)'inde devam eden semptomlar olmuştur. Bunların sıklığı şu şekilde bulunmuştur; efor kaybı %4.3 (n= 5), konsantrasyon bozukluğu %1.7 (n= 2), öksürük %1.7 (n= 2), kas ağrısı %0.9 (n= 1) ve halsizlik %0.9 (n= 1).

Başvuru anında hastaların %62 (n= 72)'sinin beşten fazla, %19.8 (n= 23)'inin 3-4, %14.7 (n= 17)'sinin 1-2 arası semptomu gözlenmiştir. Birinci ayında bakıldığında; beşten fazla semptom hastaların %1.7 (n= 2)'sinde, 3-4 semptom %11.2 (n= 13)'sinde, 1-2 semptom %25 (n= 29)'inde gözlenmiştir. Subakut semptomatik COVID-19 tanımına uyan hasta oranı, hastaların %37.9 (n= 44)'u olarak saptanmıştır.

Üçüncü aydan sonra ise; beşten fazla semptomu olan hasta olmayıp, 3-4 semptom hastaların %0.9 (n= 1)'unda, 1-2 semptom %10.3 (n= 12)'ünde görülmüştür. Kronik/post COVID-19 tanımına uyan hasta oranı %11.2 (n= 13) bulunmuştur. Birinci yıla geldiğimizde; 1-2 semptomu olan %6 (n= 7) hasta, 3-4 semptomu olan %0.9 (n= 1) olmak üzere toplam sekiz hasta olmuştur (Tablo IV). Bu hastalardan biri eş zamanlı olarak Tip 1 diyabetes mellitus (DM) tanısı almıştır. Üç hastanın bilinen hastalığı olmayıp COVID-19 sonrası dönemde alerjik rinit tanısı alan iki olgu olmuştur. Diğer iki olgu da ALL ve immün yetmezlik tanısı olan hastalar olarak tespit edilmiştir.

Subakut/devam eden semptomları olan hastalar yaş, cinsiyet ve eşlik eden ek hastalık durumuna göre karşılaştırılmıştır. Yaş gruplarına göre konsantrasyon bozukluğu oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. 10-18 yaş grubunda konsantrasyon bozukluğu oranı 0-9 yaş grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p= 0.037). Diğer semptomlar açısından yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalık durumuna göre subakut/devam eden semptom varlığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo V).

Tablo IV. *İlk Başvuru ve İzlemdeki Semptom Sayısına Göre Hastaların Dağılımı*

	n	%
Başvuruda 1-2 Semptom	17	14.7
1-3 Ayda 1-2 Semptom	29	25
3. Aydan Sonra 1-2 Semptom	12	10,3
1. Yılda 1-2 Semptom	7	6
Başvuruda 3-4 Semptom	23	19.8
1-3 Ayda 3-4 Semptom	13	11.2
3. Aydan Sonra 3-4 Semptom	1	0.9
1. Yılda 3-4 Semptom	1	0.9
Başvuruda Beşten Fazla Semptom	72	62.1
1-3 Ayda Beşten Fazla Semptom	2	1.7
3. Aydan Sonra Beşten Fazla Semptom	0	0
1. Yılda Beşten Fazla Semptom	0	0

Tablo V. Subakut/Devam Eden Semptomlara Göre Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Ek Hastalık Varlığına Göre Dağılımı

	Yaş Grubu			Cinsiyet			Ek Hastalık		
Semptom	**0-9 (n= 62)**	**0-18 (n= 54)**	**p**	**Erkek (n= 67)**	**Kadın (n= 49)**	**p**	**Var (n= 64)**	**Yok (n= 52)**	**p**
Ateş	1 (%1.6)	0 (%0)	> 0.99	0 (%0)	1 (%2)	0.844	1 (%1.6)	0 (%0)	> 0.99
Öksürük	5 (%8.1)	3 (5.6)	0.876	4 (%6)	4 (%8.2)	0.915	4 (%6.2)	4 (%7.7)	> 0.99
Halsizlik	4 (%6.5)	4 (%7.4)	> 0.99	4 (%6)	4 (%8.2)	0.915	4 (%6.2)	4 (%7.7)	> 0.99
Kas Ağrısı	3 (%4.8)	2 (%3.7)	> 0.99	3 (%4.5)	2 (%4.1)	> 0.99	2 (%3.1)	3 (%5.8)	0.804
Boğaz Ağrısı	1 (%1.6)	1 (%1.9)	> 0.99	2 (%3)	0 (%0)	0.663	1 (%1.6)	1 (%1.9)	> 0.99
Burun Tıkanıklığı	2 (%3.2)	1 (%1.9)	> 0.99	2 (%3)	1 (%2)	> 0.99	2 (%3.1)	1 (%1.9)	> 0.99
Ses Kısıklığı	0 (%0)	2 (%3.7)	0.429	2 (%3)	0 (%0)	0.663	1 (%1.6)	1 (%1.9)	> 0.99
Göğüs Ağrısı	1 (%1.6)	1 (%1.9)	> 0.99	2 (%3)	0 (%0)	0.663	2 (%3.1)	0 (%0)	0.604
Dispne	2 (%3.2)	6 (%11.1)	0.191	5 (%7.5)	3 (%6.1)	> 0.99	5 (%7.8)	3 (%5.8)	0.959
Çarpıntı	1 (%1.6)	4 (%7.4)	0.283	4 (%6)	1 (%2)	0.588	4 (%6.2)	1 (%1.9)	0.507
İshal	3 (%4.8)	0 (%0)	0.298	2 (%3)	1 (%2)	> 0.99	1 (%1.6)	2 (%3.8)	0.844
Karın Ağrısı	0 (%0)	2 (%3.7)	0.429	1 (%1.5)	1 (%2)	> 0.99	1 (%1.6)	1 (%1.9)	> 0.99
Baş Ağrısı	0 (%0)	1 (%1.9)	0.931	1 (%1.5)	0 (%0)	> 0.99	1 (%1.6)	0 (%0)	> 0.99
Konsantrasyon Bozukluğu	4 (%6.5)	10 (%18.5)	0.047	11 (%16.4)	3 (%6.1)	0.093	8 (%12.5)	6 (%11.5)	0.874
Cilt Döküntüsü	2 (%3.2)	0 (%0)	0.567	1 (%1.5)	1 (%2)	> 0.99	2 (%3.1)	0 (%0)	0.604
Efor Kapasitesinde Azalma	5 (%8.1)	9 (%16.7)	0.156	9 (%13.4)	5 (%10.2)	0.598	7 (%10.9)	7 (%13.5)	0.678

TARTIŞMA

Post COVID tanımı ile ilgili karmaşa yayımlanan raporlarla birlikte azalmış olsa da risk faktörleri, altta yatan patogenez henüz netleşmemiştir. Erişkinlerde yapılan bir meta-analizde her 10 kişiden beşinde hastalık atlatıldıktan sonra da nörokognitif, kardiyovasküler, pulmoner, yorgunluk, yaşam kalitesinde azalma gibi şikayetlerin devam ettiği görülmüştür. Komorbidite hastalık varlığı ya da akut hastalık ciddiyeti gibi durumlara dikkat çekilse de çalışmalardaki tanım, standardizasyon farlılıkları nedeniyle bu faktörlerin uzamış COVID üzerinde ilişkisi net kurulamamıştır[8,9].

Çocuklarda prevalans net bilinmemekle birlikte, çalışmalarda %4-66 arasında değişkenlik göstermektedir[10]. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde, post-akut COVID sıklığı %11.2 olarak saptanmıştır. Ancak sadece orta/ağır semptomlarla yatan hastalar değerlendirilmiştir. Say ve arkadaşlarının çalışmasında[11] çoğunluğu hafif semptomu olan hem yatan hem ayaktan hastalar değerlendirilmiş ve olguların %8'inde post COVID bulguları olup (en sık öksürük, yorgunluk) hepsinin semptomatik geçiren hastalar olduğu görülmüştür. Bu hastaların da hepsi semptomatik olgulardı.

Osmonav ve arkadaşlarının COVID-19 nedeniyle yatan çocuk hastaları incelediği çalışmasında[12], hastalık öncesinde alerjik hastalığı olanların persistan semptom sıklığı daha fazla bulunmuştur (%10.7 yorgunluk). Çalışmamızda komorbidite durumu olan hastalarda olmayanlara göre persistan semptomlar açısından farklılık saptanmamıştır.

Uzamış COVID ilişkili semptomlara bakıldığında; baş ağrısı (%3-80), yorgunluk (%53-87), uyku bozukluğu (%2-63), konsantrasyon güçlüğü (%2-81), karın ağrısı (%1-76), miyalji (%1-61) gibi bulgular ön plana çıkmaktadır[10]. Bunsenso ve arkadaşlarının 68 çocuk hastada yaptığı çalışmada[13] yorgunluk (%13.2) ve konsantrasyon kaybı (%11.8) en sık semptomlar olarak görülmüştür. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan 518 çocuk hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada devam eden semptom sıklığı %24.3 olup en sık yorgunluk (%10.7) ve uyku problemleri (%6.9) bildirilmiştir[12]. Hem erişkin hem çocuk olgularda yorgunluk ve kognitif fonksiyonlarda azalma ile ilgili yapılan bir meta-analizde; her üç kişiden birinde hastalıktan 12 hafta sonra da yorgunluk, her beş kişiden birinde kognitif fonksiyonlarda yetersizlik yakınmasının devam ettiği gösterilmiş, ancak her ikisi de erişkinlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur[14]. Çalışmamızda da semptom sürelerine bakıldığında; efor kaybında azalma 19.25 ± 74.56 (0-365) gün, ardından konsantrasyonda azalma 11.12 ± 49.75 (0-365) gün, halsizlik 9.61 ± 34.96 (0-365) gün olarak bulunmuştur. Hastalık sonrası birinci yılında değerlendirilen 29 hastaya bakıldığında bile hala efor kapasitesinde azalma %4.3 (n= 5), konsantrasyon bozukluğu %1.7 (n= 2), öksürük %1.7 (n= 2), kas ağrısı %0.9 (n= 1) ve halsizlik %0.9 (n= 1) olmak üzere benzer şikayetlerinin devam ettiği gözlemlenmiştir.

Birleşik Krallık'ta, 11-17 yaş arası hastanede yatmayan çocuklarda uzamış COVID ile ilgili geniş kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. SARS-CoV-2 PCR testi pozitif ve negatif çocuklar test sonrası üçüncü ayda değerlendirildiğinde; pozitif ve negatif çocukların pandemi

sürecinde baş ağrısı, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü gibi semptomlarının ilk test dönemine göre her iki grupta da arttığı gösterilmiştir[15]. Başka bir derlemede de kontrol grubu olan çalışma sayısı az olmakla birlikte, COVID-19 ilişkili persistan semptomların SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olanlarda olmayanlara göre daha fazla olduğu da gösterilmiştir[10,16,17]. Çalışmamızda SARS-CoV-2 PCR negatif kontrol grubu olmaması nedeniyle bu karşılaştırma yapılamamıştır.

Geriye dönük anket yoluyla yapılan benzer bir çalışmada da post COVID sıklığı %44.8 olup; büyük yaş, başvuruda kas ağrısı ve yoğun bakım ünitesinde izlemin post COVID semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[18]. Farklı çalışmalarda da artmış yaşla birlikte post COVID sıklığının arttığı belirtilmiştir[15-17]. Çalışmamızda subakut/persistan semptomları olanlar yaş, cinsiyet ve ek hastalık varlığına göre karşılaştırılmış ve yaş gruplarına göre konsantrasyon bozukluğu oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. 10-18 yaş grubunda konsantrasyon bozukluğu oranı 0-9 yaş grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p= 0.037). Pandemi dönemi süresince olan okul kapanmaları, evde uzun vakit geçirme, sosyal izolasyon gibi etkenlerin özellikle mental yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü gibi fiziksel şikayetlerin uzun süreli devamında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bir yıl takip edilen olgularımızda 1-2 semptomu olan %6 (n= 7) hasta, 3-4 semptomu olan %0.9 (n= 1) olmak üzere toplam sekiz hastadan biri eş zamanlı olarak Tip 1 DM ve iki olgu alerjik rinit tanısı almıştır. Post viral otoimmünitenin etkisi olarak pandemide ABD'nin de diyabet olgularında artış saptanmıştır[19].

Bu gibi çalışmalar ortaya koymaktadır ki COVID-19 geçiren çocuk olguların semptom yönünden yakın takibinin yapılması erken teşhis ve farkındalık açısından önemlidir. Çocukluk yaş grubunda da dinamik olarak gözlemlenmesi gereken post COVID sendromunun görülebileceği akılda tutulmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 18.10.2021, Sayı: 525973, E-29624016-050.99-525973).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. COVID-19 disease in children and adolescents: Scientific brief, 29 September 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Children_and_adolescents-2021.1
2. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Available from: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime (Accessed date: 30.04.2022)

3. World Health Organization. Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19 (Accessed date: 01.04.2022)
4. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). Evidence reviews 2 and 3: Prevalence. 2020. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188 (Accessed date: 10.05.2021).
5. World Health Organization. (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824
6. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E, Pinto Pereira S, et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: A modified Delphi process. Arch Dis Child 2022; 107(7): 674-80. https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323624
7. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine 2021;38:101019. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019
8. Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Causation or confounding: Why controls are critical for characterizing long COVID. Nat Med 2021; 27(7): 1129-30. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01402-w
9. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. JAMA Netw Open 2021; 4(10): e2128568. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
10. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? Pediatr Infect Dis J 2021; 40(12): e482-e487. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328
11. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5(6): e22-e23. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00124-3
12. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for long COVID in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. Eur Respir J 2022; 59(2): 2101341. https://doi.org/10.1183/13993003.01341-2021
13. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. 2021. Preliminary evidence on long COVID in children. Acta Paediatr 2021; 110(7): 2208-11. https://doi.org/10.1111/apa.15870
14. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun 2022; 101: 93-135. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020
15. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Rojas N, Aiano F, Amin-Chowdhury Z, et al; CLoCk Consortium members. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: National matched cohort study protocol (the CLoCk study). BMJ Open 2021; 11(8): e052838. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052838
16. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5(10): 708-18. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X
17. Miller F, Nguyen DV, Navaratnam AM, Shrotri M, Kovar J, Hayward AC, et al. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: Evidence from a household cohort study in England and Wales. Pediatr Infect Dis J 2022; 41(12): 979-84. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003715
18. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, et al. Long COVID in children and adolescents. World J Pediatr 2021; 17(5): 495-9. https://doi.org/10.1007/s12519-021-00457-6
19. Gottesman BL, Yu J, Tanaka C, Longhurst CA, Kim JJ. Incidence of new-onset type 1 diabetes among US children during the COVID-19 global pandemic. JAMA Pediatr 2022; 176(4): 414-5. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5801