

# Reflections of COVID-19 infection in children

 Tuba Merter,  Betül Sözeri

Department Of Pediatrics, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## ABSTRACT

The virus, which emerged from Wuhan, China in the last months of 2019, and named by the World Health Organization as COVID-19, caused a pandemic all over the world. According to the studies and experiences, it has been seen that COVID-19 can infect people of all age groups and affect human health for a long time. Since the months of the outbreak of the pandemic, the majority of studies conducted worldwide have been in symptomatic adults; However, considering the spread rate of COVID-19 all over the world, it is expected that the number of pediatric cases will increase day by day. Therefore, it is of great importance to establish diagnostic criteria for pediatric patients. In this review article, the common results of the studies conducted on pediatric patients in line with the studies worldwide are mentioned.

**Keywords:** COVID-19; pediatrics; coronavirus; diagnosis; multisystem inflammatory syndrome in children.

**Cite this article as:** Merter T, Sözeri B. Reflections of COVID-19 infection in children. Jour Umraniye PEDIATR 2021;1(1):1–5.

## ORCID ID

T.M.: 0000-0002-6422-6338; B.S.: 0000-0002-5079-5644

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Received (Başvuru tarihi):** 17.11.2020 **Accepted (Kabul tarihi):** 06.12.2020 **Online (Online yayınlanma tarihi):** 15.01.2021

**Correspondence (İletişim):** Dr. Tuba Merter. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

**Phone (Tel):** +90 545 732 51 38 **e-mail (e-posta):** tubamerter92@gmail.com

© Copyright 2021 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at [www.umraniyepediatri.com](http://www.umraniyepediatri.com)

## COVID-19 enfeksiyonunun çocuklardaki yansımaları

### ÖZET

2019 yılının son aylarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 olarak adlandırdığı virüs tüm dünyada pandemiye neden olmuştur. Yapılan çalışmalara ve deneyimlere göre COVID-19'un her yaş grubundan insanı enfekte edebildiği ve insan sağlığını uzun süre etkileyebildiği görülmüştür. Pandeminin ortaya çıktığı aylardan beri dünya genelinde yapılan çalışmaların çoğunluğu semptomatik yetişkinler üzerinde yapılmıştır; ancak tüm dünyada COVID-19'un yayılım hızı göz önünde bulundurulduğunda pediatrik olguların sayısında da gün geçtikçe artış olması beklenmektedir. Bu yüzden çocuk hastalar için tanı kriterlerinin oluşturulması büyük önem kazanmaktadır. Bu yazıda, dünya çapında yapılan çalışmalar doğrultusunda çocuk hastalar üzerinde yapılan çalışmaların ortak sonuçlarına değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; pediatri; koronavirüs; tanı; çocuklarda görülen multisistemik inflamatuvar sendrom.

2019 yılının son aylarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün COVID-19 olarak adlandırdığı virüs tüm dünyada pandemiye neden olmuştur. Yapılan çalışmalara ve deneyimlere göre COVID-19'un her yaş grubundan insanı enfekte edebildiği ve insan sağlığını uzun süre etkileyebildiği görülmüştür.

Pandeminin ortaya çıktığı aylardan beri dünya genelinde bildirilen çalışmaların çoğunluğu semptomatik yetişkinler üzerinde yapılmıştır; ancak tüm dünyada COVID-19'un yayılım hızı göz önünde bulundurulduğunda, pediatrik olguların sayısında da gün geçtikçe artış olması beklenmektedir. Bu yüzden çocuk hastalar için tanı kriterlerinin oluşturulması büyük önem kazanmaktadır. Bu açıdan literatür taraması yapıldığında; en yüksek hasta sayısına ulaşan Amerika Birleşik Devletleri'nde "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" verilerine göre 14 Ekim 2020 tarihine kadar 0-17 yaş arası COVID-19 tanılı hasta sayısı 518.070 iken, COVID-19 ilişkili ölüm sayısı 95 olarak tespit edilmiştir (1).

Çocuk hastalar genel olarak ev içi temas yolu ile enfekte olmaktadır. 2020 yılının Ocak-Şubat ayları arasında Wuhan Çocuk Hastanesinde 20 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmaya göre pediatrik olguların %65'inin COVID-19 tanısını, COVID-19 pozitif aile bireyleri ile temastan sonra aldıkları tespit edilmiştir. Çocuk hastalarda yetişkin hastalara göre solunum bulguları daha hafif olmakta, yüksek ateş ve gastrointestinal sistem yakınmaları da ortaya çıkmaktadır (2, 3). Özellikle altta yatan konjenital ya da kazanılmış bir hastalığının bulunmasının COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlık sağladığı görülmüştür (Tablo 1).

Pandemi döneminde ilk kez Avrupa'dan olmak üzere pek çok ülkeden multisistemik tutulumu olan ateşli çocuk hastalar bildirilmiştir. İlk planda Kawasaki hastalığına benzeten bu durum, CDC ve DSÖ tarafından COVID-19 ilişkili çocuklarda görülen multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlanmıştır (4). Yirmi bir yaş altında COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş veya temaslı olan, yüksek ateşi bulunan, laboratuvar bulgularının inflamasyonu desteklediği, hastane yatışı gerektirecek kadar ağır klinik tablo ile seyreden ve en az iki sistem tutulumunun olduğu hastaların başka klinik bir tablo

ile açıklanamıyorsa MIS-C olarak değerlendirilmesine karar verilmiştir.

Radia ve arkadaşları (5) tarafından 783 MIS-C tanılı hasta ile yapılan çalışmada, hastaların ortanca yaşının 8.6 yıl olduğu, yüksek ateşten sonra en sık görülen semptomun gastrointestinal sisteme ait olduğu (%71) bildirilmiştir. Bu hastalarda göze çarpan diğer bir bulgu ise kalp dolaşım işlev bozukluğudur. Aynı çalışmada, hastaların birçoğuna kalp dolaşım sistemi desteği uygulandığı, %4'üne ise ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği gerektiği gösterilmiştir.

Genel olarak MIS-C bulgularının COVID-19 enfeksiyonundan yaklaşık 2-4 hafta sonra ortaya çıktığı, Kawasaki hastalığına benzer klinik bulguların olduğu, gastrointestinal sistem bulgularının sık görüldüğü, bu hastalarda saptanabilen koroner arter bozukluğunun sınırlı ve geçici olduğu tespit edilmiştir.

Bu sendromun patogenezi açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda, MIS-C hastalarında interleükin (IL)-6, IL-10 ve IL-17 düzeylerinin yüksek olduğu, CD4+ ve CD8+ ve natural killer hücrelerinde azalma olduğu, ayrıca endoglin, kazein kinaz proteinine karşı antikorların varlığı gösterilmiştir (6, 7). "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" diken proteininde saptanmış olan süperantijen motifi, Staphylococcus aureus enterotoksin B'ye benzerlik göstermekte ve hiperinflasyon patogenezi katkı sağlamaktadır. Virüse ait polimorfizmlerin MIS-C fenotipini oluşturup oluşturmadığına yönelik Pang ve arkadaşları (8) tarafından yapılan çalışmada, MIS-C'ye neden olan virüslerin yerel olarak dolaşan SARS-CoV-2'yi temsil ettiği gösterilmiştir. Yeni veya olağandışı sekans polimorfizmlerinin varlığı ile MIS-C arasında bir ilişki olduğuna dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle hastaların genetik özelliklerinin değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikor titresinin MIS-C oluşumuna katkısının araştırıldığı bir çalışmada, SARS-CoV-2 spike reseptör binding domain (RBD)'e bağlı gelişmiş immünglobulin G antikor titresini ile sedimentasyon yüksekliği ve yoğun bakım ihtiyacı arasında korelasyon saptandığı bildirilmiştir (9). Kantitatif SARS-CoV-2 serolojisi, MIS-C teşhisi konulmasında, onu benzer klinik durumlardan ayırt etmekte ve olumsuz risk sınıflamasında rol oynayabilir.

Tablo 1. MIS-C hastalarına ait karakteristik özellikler

Özellikler	Xia ve arkadaşları (2) (n=20)		Soltani ve arkadaşları (15) (n=30)		Sun ve arkadaşları (3) (n=8)		Guo ve arkadaşları (14) (n=341)		Bellino ve arkadaşları (16) (n=3836)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet										
Erkek	13	65	14	46	6	75	183	53	1970	51
Kız	7	35	16	54	2	25	158	47	1866	49
Yaş										
0–1 yaş	9	45	6	19	2	25	–	–	528	13
2–6 yaş	8	40	11	36	2	25	–	–	659	17
>6 yaş	3	15	13	43	4	50	–	–	2649	69
Temas öyküsü										
Evet	13	65	11	36	5	62	220	64	–	–
Kesin değil	7	35	19	64	3	37	121	36	–	–
Semptom										
Ateş	12	60	23	76	6	75	106	31	652	16
Öksürük	13	65	16	54	6	75	44	12	652	16
İshal	3	15	3	10	3	37	6	1.6	–	–
Burun akıntısı	3	15	0	0	–	–	4	1	492	12
Boğaz ağrısı	1	5	6	20	–	–	3	0.8	652	16
Halsizlik	1	5	–	–	1	12	3	0.8	492	12
Bulantı	2	10	8	26	4	50	4	1	492	12
Takipne	2	10	23	76	8	100	–	–	79	2
Altta yatan hastalık										
Kardiyovasküler	6	30	–	–	–	–	2	0.5	17	0.4
Nörolojik	1	5	2	6	–	–	–	–	6	0.1
Solunum yolu	–	–	–	–	–	–	–	–	28	0.7
Nefrolojik	–	–	1	3	–	–	–	–	–	–
Metabolik	–	–	–	–	–	–	–	–	11	0.2
İmmünsüprese durum	–	–	4	12	–	–	–	–	6	0.1
Onkolojik	–	–	–	–	2	%24	–	–	11	0.2
Altta yatan hastalık yok	–	–	23	76	–	–	–	–	–	–
Yoğun bakım yatışı	–	–	–	–	8	100	–	–	18	0.4

MIS-C: Çocuklarda görülen multisistemik inflamatuvar sendrom.

Hastaların bulgularına göre COVID-19 enfeksiyonu üç sınıfta değerlendirilmektedir. Akut COVID-19 veya Kawasaki hastalığı ile örtüşmeyen kardiyak ve gastrointestinal sistemin daha fazla tutulduğu, şok, hiperinflamatuvar durum ile seyreden, SARS-CoV-2 antikorları pozitif olan hastalar MIS-C olarak tanımlanmaktadır. Hastaların %35'i bu grupta yer almaktadır. Diğer bir grup ise, yaşları daha büyük çocuklarda görülen, solunum bulguları ile ortaya çıkan, SARS-CoV-2 antikorları pozitif ve ölüm oranları yüksek olan hastaları kapsamaktadır ve hastaların %30'unda oluşmaktadır. Son hastalık grubu ise

daha küçük yaşta hastalarda deri ve mukoza bulguları ile seyreden, şok ve miyokardit bulgularının daha az görüldüğü, koroner tutulumun daha sık olduğu SARS-CoV-2'ye bağlı Kawasaki hastalığıdır. Bu grupta yer alan hastaların 2/3'ünde SARS-CoV-2 antikorlarının pozitifliği gösterilmiştir. Tüm gruplarda koroner arter tutulum %16–21 oranındadır (10).

Çocuklarda görülen multisistemik inflamatuvar sendrom hastalarında göze çarpan laboratuvar patolojileri, akut faz yanıtlarında aşırı yükseklik, albumin düşüklüğü, laktat dehidrogenaz ve trigliserid yüksekliği, ferritin, IL-6 yüksekliği, tro-

Tablo 2. Kawasaki hastalığı ve MIS-C karşılaştırması

Özellikler	Klasik Kawasaki hastalığı	Kawasaki benzeri MIS-C
Yaş	6 ay-5 yaş	4-17 yaş
Kawasaki hastalığının inkomplet formunda artış	%5-20	%48
Gastrointestinal semptomlar	Nadir	%100
Kawasaki hastalığı şok sendromu	%2-7	%57
Ventriküler disfonksiyonun görüldüğü miyokardit	<%1	%76
Yoğun bakım desteği	%4	%81
İnflamatuvar marker seviyesi	Artmış	Çok artmış
Lenfopeni	Nadir	%81
Koroner arter anevrizması	%4-13	%24
IVIG direnci	%10-20	%24

MIS-C: Çocuklarda görülen multisistemik inflamatuvar sendrom; IVIG: İntravenöz immünglobulin.

ponin ve beyin natriüretik peptid yüksekliğidir (11). Yapılan çalışmalarda klasik Kawasaki hastalığı ve MIS-C arasında göze çarpan farklılıklar Tablo 2'de sunulmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'nin yaptığı bir araştırmada, salgının başladığı günden bugüne kadar pediatrik olgu sayısındaki azlığın, çocukların dış mekân aktivitelerinin kısıtlanmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir (12). Ülkemizde de pandeminin başından itibaren okulların tatil edilmesi, 18 yaş altı bireylere sokağa çıkma yasağı getirilmesi pediatrik olguların temas ihtimalini azaltmıştır. Bu sayede özellikle kronik rahatsızlığı olan çocukların COVID-19'a yakalanma riski azaltılmaya çalışılmıştır. Alınan tüm önlemlere rağmen aile içi transmisyon devam ettiğinden pediatrik olguların görülmesi engellenememiştir.

Yapılan diğer bir çalışmaya göre, 18 yaş altı kişilerin solunum yolu epitelinin, daha az hava kirliliği ve sigara dumanına maruziyeti nedeniyle yetişkin bireylere göre daha sağlıklı bağışıklık sistemine sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu mekanizma nedeniyle çocukların solunum yolu enfeksiyonlarını erişkinlere göre daha hafif geçirdiği tespit edilmiştir. Çin'de fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, akciğerlerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) salınımının yaş ile ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir (13). ACE-2'nin akciğer koruma mekanizmasında etkin rolü olduğu bilinmektedir, bu fizyolojik özelliğin de pediatrik olguların COVID-19 pnömoneilerini daha hızlı ve hafif atlatmalarına katkı sağladığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, COVID-19 enfeksiyonunun çocuklar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde; bulaş olasılıklarının daha çok aile içinden kaynaklandığı, semptomlarının yetişkinlerine benzer olduğu, genellikle yüksek ateş, öksürük ile bulgu verdiği ancak küçük bir hasta grubunda morbidite ve mortalitesi yüksek olabilen MIS-C tablosu ile seyredebileceği görülmektedir. Bu durum, hızlı ve etkin tedavinin ve yüksek korunma tedbirlerinin çocuk hastalarda erişkinlerde olduğundan daha fazla önem arz ettiğini düşündürmektedir.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the family of the patient who participated in this study.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC distributed via the CDC Health Alert Network Oct 14, 2020. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>
2. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1169-74.
3. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020;16:251-9.
4. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) distributed via the CDC Health Alert Network May 14, 2020.
5. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2020 Aug 11.
6. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020;183:968-81.
7. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130:5942-50.
8. Pang J, Boshier FAT, Alders N, Dixon G, Breuer J. SARS-CoV-2 poly-

- morphisms and multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatrics* 2020;146:e2020019844.
9. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, McCoy L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020;146:e2020018242.
  10. Czeisler ME, Lane RI, Petrosky E, Wiley JF, Christensen A, Njai R, et al. Mental health, substance use, and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic-United States, June 24–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1049-57.
  11. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
  12. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:371-2.
  13. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sciences* 2006;78:2166-71.
  14. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med* 2020;18:250.
  15. Soltani J, Sedighi I, Shalchi Z, Sami G, Moradveisi B, Nahidi S. Pediatric coronavirus disease 2019 (COVID-19): an insight from west of Iran. *North Clin Istanb* 2020;7:284-91.
  16. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Manso MD, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 disease severity risk factors for pediatric patients in Italy. *Pediatrics* 2020;146:e2020009399.