



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

**ÇOCUK ROMATOLOJİ HASTALARINDA COVID-19  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba LİMON**

**Antalya,2021**



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

# **ÇOCUK ROMATOLOJİ HASTALARINDA COVID-19 ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba LİMON**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah KAYA AKSOY**

“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No:TTU-2021-5647)”

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

**Antalya,2021**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında özveri ve içtenlikle bana yol gösteren, emeğini ve sabrını hiç esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Gülşah Kaya AKSOY'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca her türlü desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, hep başaracağıma inanan, bugünlerimin mimarı canım annem Nuran EMİR'e, canım babam Adnan EMİR'e ve biricik kardeşim Oğuzhan EMİR'e,

Asistanlığım boyunca her zaman samimiyetle yanımda olan ve arkadaşstan öte artık ailem olan Murat ERDAL, Özkan TOKAY, Ezel BEKTAŞ, Koray Yücel YILMAZ, Küsem Esra ÇELİK, Melisa Hürrem OMAÇ ve Çağlar ERKAN'a,

Desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim, hayatımı anlamlandıran, yol arkadaşım, en iyi arkadaşım, sevgili eşim Kerem'e teşekkür ederim.

**Dr. Tuğba LİMON**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                | Sayfa       |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Simgeler ve kısaltmalar dizini</b>                          | <b>vi</b>   |
| <b>Şekiller dizini</b>                                         | <b>vii</b>  |
| <b>Tablolar dizini</b>                                         | <b>viii</b> |
| <b>Grafikler dizini</b>                                        | <b>ix</b>   |
| <b>1.GİRİŞ</b>                                                 | <b>1</b>    |
| <b>2.GENEL BİLGİLER</b>                                        | <b>3</b>    |
| 2.1. Koronavirüs Hastalığı                                     | 3           |
| 2.1.1. COVID-19 Virolojisi                                     | 3           |
| 2.1.2. COVID-19 Epidemiyolojisi                                | 4           |
| 2.1.3. COVID-19 Bulaşı ve Patogenezi                           | 5           |
| 2.1.4. COVID-19 Klinik Bulguları                               | 6           |
| 2.1.5. COVID-19 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları           | 12          |
| 2.1.6. COVID-19 Tanısı                                         | 13          |
| 2.1.7. COVID-19 Enfeksiyonunun Kliniğini Etkileyen Faktörler   | 14          |
| 2.1.8. Çocukluk Çağı Aşılarının COVID-19 Üzerine Etkileri      | 15          |
| 2.1.9. MEFV Gen Mutasyonunun COVID-19 Üzerine Etkileri         | 16          |
| 2.2. COVID-19 Enfeksiyonu ve Romatolojik Hastalık Birlikteliği | 17          |
| 2.2.1. Antiromatizmal İlaçların COVID-19 Üzerine Etkisi        | 21          |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                       | <b>26</b>   |
| 3.1. Çalışmanın Örneklemi                                      | 26          |
| 3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi                               | 28          |

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3. SARS-CoV-2'ye özgü IgG ve IgA testinin performans değerlendirmesi         | 29        |
| 3.4. İstatistiksel Analiz                                                      | 30        |
| <b>4.BULGULAR</b>                                                              | <b>31</b> |
| 4.1. Demografik ve antropometrik veriler                                       | 31        |
| 4.2. Primer hastalığa yönelik özellikler                                       | 32        |
| 4.3. COVID-19 hastalığına yönelik temas ve semptom dağılımı                    | 35        |
| 4.4. COVID-19 seroloji sonuçları ve gruplar arasındaki dağılımı                | 37        |
| 4.5. Romatizmal hastalık tanılı çocukların pandemi sürecinde hastalık yönetimi | 43        |
| <b>5.TARTIŞMA</b>                                                              | <b>45</b> |
| <b>6.SONUÇ</b>                                                                 | <b>50</b> |
| <b>7.ÖZET</b>                                                                  | <b>53</b> |
| <b>8.ABSTRACT</b>                                                              | <b>55</b> |
| <b>9.KAYNAKLAR</b>                                                             | <b>57</b> |
| <b>10.EKLER</b>                                                                | <b>76</b> |

**Ek 1.** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Ek 2.** COVID-19 Semptom ve Temas Sorgulama Formu

**Ek 3.** Gönüllü Bilgilendirme Formu

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                                |                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>ACE</b>                     | Anjiotensin Dönüştürücü Enzim               |
| <b>ARDS</b>                    | Akut Respiratuvar Distress Sendromu         |
| <b>BMI</b>                     | Beden Kitle İndeksi                         |
| <b>CAPS</b>                    | Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom       |
| <b>CDC</b>                     | Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi         |
| <b>COVID-19</b>                | Koronavirüs Hastalığı 2019                  |
| <b>CRMO</b>                    | Kronik rekürren multifokal osteomyelit      |
| <b>CRP</b>                     | C-Reaktif Protein                           |
| <b>DM</b>                      | Diabetes Mellitus                           |
| <b>DMARD</b>                   | Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç |
| <b>DSÖ</b>                     | Dünya Sağlık Örgütü                         |
| <b>E</b>                       | Zarf Proteini                               |
| <b>FMF</b>                     | Ailesel Akdeniz Ateşi                       |
| <b>HE</b>                      | Hemaglutinin Esteraz                        |
| <b>HT</b>                      | Hipertansiyon                               |
| <b>IFN-<math>\alpha</math></b> | Interferon alfa                             |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | Interferon gamma                            |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>  | Interlokin 1 beta                           |
| <b>IL-18</b>                   | Interlökin 18                               |

|              |                                                              |
|--------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>IL-6</b>  | Interlökin 6                                                 |
| <b>JIA</b>   | Juvenil İdiopatik Artrit                                     |
| <b>KBH</b>   | Kronik Böbrek Hastalığı                                      |
| <b>M</b>     | Membran proteini                                             |
| <b>MIS-C</b> | Multisistem İnflamatuvar Sendrom                             |
| <b>N</b>     | Nükleokapsid proteini                                        |
| <b>NAAT</b>  | Nükleik asit amplifikasyon testi                             |
| <b>NSAİİ</b> | Non steroid antiinflamatuvar ilaç                            |
| <b>S</b>     | Spike glikoprotein                                           |
| <b>SARS</b>  | Şiddetli Akut Solunum Sendromu                               |
| <b>SLE</b>   | Sistemik lupus eritematozus                                  |
| <b>TNF</b>   | Tümör nekroz faktör                                          |
| <b>TRAPS</b> | Tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b> |                                                                           | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>1.1.</b>         | SARS-CoV-2 Virüsünün Şematik Gösterimi                                    | 4                   |
| <b>1.2.</b>         | SARS-CoV-2 Ana Rezervuarı ve Bulaşma Şekli                                | 5                   |
| <b>1.3.</b>         | SARS-CoV-2 Patogenezi ve Klinik Belirtileri                               | 6                   |
| <b>2.1.</b>         | COVID-19 enfeksiyonunda antiromatizmal ilaçların olası etki mekanizmaları | 25                  |



## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b> |                                                                                                                | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1.                | COVID-19 Sınıflaması                                                                                           | 8                   |
| 2.2.                | Kritik Hastalık Riskini Arttıran Durumlar                                                                      | 14                  |
| 4.1.1.              | Hasta grubunun demografik özellikleri                                                                          | 32                  |
| 4.2.2.              | Hasta grubunun MEFV mutasyon dağılımı                                                                          | 33                  |
| 4.3.1.              | Hasta grubunun COVID-19'a yönelik semptom dağılımı                                                             | 35                  |
| 4.3.2               | Hasta grubunun COVID-19'a yönelik temas sorgulaması                                                            | 36                  |
| 4.4.1               | SARS-CoV-2 Ig G seropozitif ve seronegatif hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması                  | 39                  |
| 4.4.2               | M694V mutasyon varlığının SARS-CoV-2 antikor pozitifliği ile ilişkisi                                          | 40                  |
| 4.4.3               | SARS-CoV-2 Ig A seropozitif ve seronegatif hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması                  | 41                  |
| 4.4.4               | SARS-CoV-2 Ig A ve Ig G seropozitif ve seronegatif hastaların temas öyküsü ve semptomlarının karşılaştırılması | 42                  |
| 4.4.5               | PCR testi yapılan hastalar arasında SARS-CoV-2 Ig A ve Ig G dağılımı                                           | 43                  |
| 4.5.1               | Seropozitif hasta grubunun pandemi dönemine yönelik özellikleri                                                | 44                  |
| 4.5.2               | Rutin poliklinik kontrollerini aksatan hastalarda görülen yeni semptom ve hastalık aktivasyonu dağılımı        | 44                  |

## GRAFİKLER DİZİNİ

| <b><u>Grafik</u></b> |                                                                                  | <b><u>Sayfa</u></b> |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Grafik 4.2.1</b>  | Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı dağılımı                                  | 33                  |
| <b>Grafik 4.2.2</b>  | Çalışma grubundaki hastaların kullanmakta<br>olduğu biyolojik ajanların dağılımı | 34                  |
| <b>Grafik 4.4.1</b>  | Çalışmaya dahil edilen hastaların Anti-SARS-CoV-2<br>Ig G antikor sonucu         | 37                  |
| <b>Grafik 4.4.2</b>  | Çalışmaya dahil edilen hastaların Anti-SARS-CoV-2<br>Ig A antikor sonucu         | 38                  |

## 1.GİRİŞ

Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır (1,2). 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından global acil durum ilan edilmiş ve 11 Mart 2020 tarihinde salgın, pandemi olarak nitelendirilmiştir. Ülkemizde Mart ayı itibariyle olgular belirlenmeye başlanmıştır. 2021 Kasım ayı başında, tüm dünyada, 246 milyona yakın olgu, beş milyona yakın ölüm DSÖ tarafından bildirilmiş bulunmaktadır (3).

Semptomatik hastalar arasında en sık görülen bulgular öksürük, ateş, myalji ve baş ağrısıdır. Başlangıç semptomlarının ardından gelişen dispne hastaneye yatışın en önemli nedenidir. Ciddi hastalığı bulunan olgularda en sık görülen komplikasyon akut solunum sıkıntısı sendromudur (ARDS). Ayrıca kalp yetmezliği, myokardiyal hasar, tromboembolizme yatkınlık gibi diğer sistem tutulumları da görülmektedir (4). Enfekte olguların %19'unda hastalık yaygın ve kritik seyretmektedir. Salgının ölüm oranları incelendiğinde ise %2.3 - %7.2 arasında değiştiği görülmektedir (5,6). Şiddetli hastalık için ileri yaş, eşlik eden komorbidite durumu (diyabet, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi) risk faktörü oluşturmaktadır (7).

Çocuklar pandemi döneminde en az ve en hafif etkilenen grubu oluşturmaktadır (5,8). Ancak çocukluk yaş grubunda da erişkinlere benzer şekilde riskli hasta grupları tanımlanmıştır (9,10). Özellikle immun sistem yetersizliği olan veya kullandığı ilaçlar nedeni immun sistemi baskılanmış olan hastalarda hastalığa yakalanma riskinin ve hastalık şiddetinin sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. Romatizmal hastalık tanılı (Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), Juvenil idiopatik artrit (JIA), sistemik lupus eritematosus (SLE),..) çocuk hastalar kendi primer etyolojilerinden kaynaklanan immun disregülasyon yanında kullandıkları immun regülatör veya immun baskılayıcı ilaçlara bağlı da enfeksiyon hastalıkları açısından artmış risk altındadır. Diğer yandan COVID-19 ile ilişkili ARDS'deki akciğer hasarının ana mekanizması göz önüne alındığında, romatizmal

hastalıkları olan hastaların tedavisinde kullanılan antiromatizmal ilaçların koronavirüs hastalığında koruyucu ve tedavi edici rolü olabileceği tartışılmaktadır.

Eşlik eden kronik hastalığı bulunan çocuk hastalar sadece COVID-19 açısından değil, kronik hastalıkların yönetiminin aksaması ile de risk altındadırlar. Bu sebeple pandemi döneminde kronik hastalıkların yönetimi ayrıca önem kazanmaktadır. Kullanmakta oldukları immunsupresan tedaviler neticesinde hastalığa yakalanma endişesi yüksek olan hastaların, keyfi tedavi kesilmesi ve hastalık aktivasyonu ile enfeksiyon riskinin artmasını önlemek, hasta-ilaç uyumunu teşvik etmek hekimlerin bir diğer önemli görevidir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun romatizmal hastalığı olan çocuk hastalar üzerindeki etkilerine ilişkin veri eksikliği bulunmaktadır. Bu çalışmada COVID-19 pandemi döneminde romatizmal hastalık tanısı ile izlenen çocuk hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığını ve enfeksiyon açısından risk faktörlerini belirlemek; romatizmal hastalık nedeni ile kullanılan immun baskılayıcı ilaçların ve biyolojik ajanların SARS-CoV-2 enfeksiyon üzerine etkisini değerlendirmek; pandemi sürecinde uygulanan tedavi değişiklikleri ve takip aşamasındaki aksaklıkları araştırmak; özellikle biyolojik ajan kullanan ve pandemi boyunca risk oluşturduğu için tedavi aralıkları genişletilen hastaların pandemi öncesi ve sonrası hastalık aktivitelerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

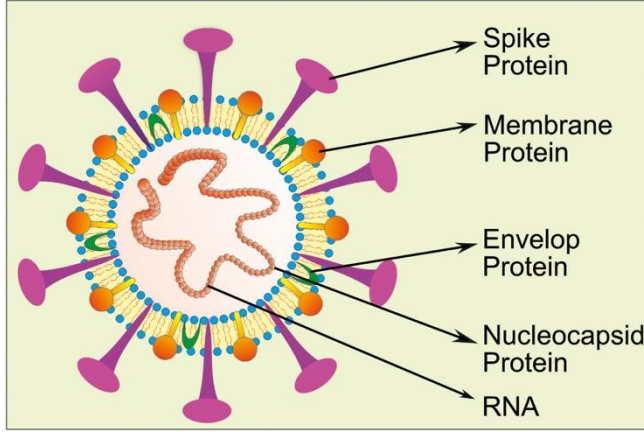
## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19)**

31 Aralık 2019’da Çin’in Wuhan şehrinde hayvan pazarına giden bir grup insanda nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye başlanmıştır. Vaka sayıları hızla artmış ve 7 Ocak 2020 tarihinde salgının SARS-CoV-2 adı verilen yeni bir virüsten kaynaklandığı bildirilmiştir (11). 11 Mart 2020’de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (12). SARS-CoV-2 virüsünün Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) tablosuna yol açtığı saptanmıştır.

#### **2.1.1. COVID-19 Virolojisi**

Koronavirüsler zarflı, 80-220 nm çapında, pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Elektron mikroskobu altında incelendiğinde, zarfın etrafında taç benzeri çıkıntılar bulunmaktadır. Koronavirüsler, Coronaviridae ailesinin Nidovirales takımının üyeleridir. Bu alt aile alfa koronavirüs, beta koronavirüs, gama koronavirüs ve delta koronavirüs olmak üzere 4 cinse ayrılır. Şimdiye kadar altı koronavirüs tipinin insanlarda hastalık yaptığı bilinmektedir (13). Filogenetik analizler sonucu SARS-CoV-2’nin beta koronavirüs cinsine ait olduğu belirlenmiştir. SARS-CoV-2 virüsü, genomik RNA ve fosforile nükleokapsid proteininden (N) oluşan bir nükleokapside sahiptir. Nükleokapsid, spike glikoprotein (S) ve hemagglutinin-esteraz (HE) proteini ile kaplıdır (Şekil 1.1). S proteinleri arasında membran proteini (M) ve zarf proteini (E) de yer almaktadır (14). S glikoproteini, virüsün dış yüzeyinde taç benzeri yapıyı oluşturduğu için koronavirüsün karakteristik özelliklerinden sorumludur. SARS-CoV-2 virüsü S proteini aracılığıyla hücreye girişi için anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörünü kullanır (15).



**Şekil 1.1:** SARS-CoV-2 virüsünün şematik gösterimi (16).

### 2.1.2. COVID-19 Epidemiyolojisi

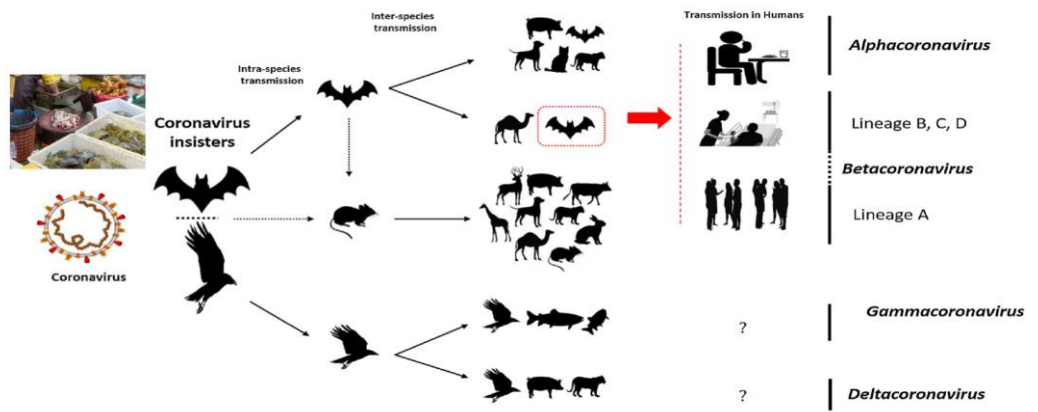
Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde Aralık ayında ortaya çıkan COVID-19 pandemisi, Mart ayından itibaren tüm dünyaya yayılmaya başlamış, Kasım 2021 itibarıyla dünyada 246 milyon insanın hastalandığı rapor edilmiştir. Dünyada toplam 5 milyona yakın ölüme sebep olmuştur (3). Temmuz ayında Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'nin yayınladığı rapora göre 0-24 yaş arası çocuklarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerde laboratuvarca doğrulanmış 2.871.828 COVID-19 vakası bildirilmiştir. Bu vakaların %57.4'ünü 18-24 yaş, %16.3'ünü 14-17 yaş, %7.9'unu 11-13 yaş, %10.9'unu 5-10 yaş, %7.4'ünü ise 0-4 yaş arası grup oluşturmaktadır (17).

Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre toplamda 7.182.943 kişi hastalığa yakalanmış, 64.264 ölüm gerçekleşmiştir (18).

Avrupa Romatoloji Derneği'nin yayınladığı rapor, 1 Eylül 2021 tarihi itibarıyla 418'i pediatrik hasta olmak üzere 10.327 COVID-19 tanılı romatoloji hastasının var olduğunu bildirmektedir (19).

### 2.1.3. COVID-19 Bulaşı ve Patogenezi

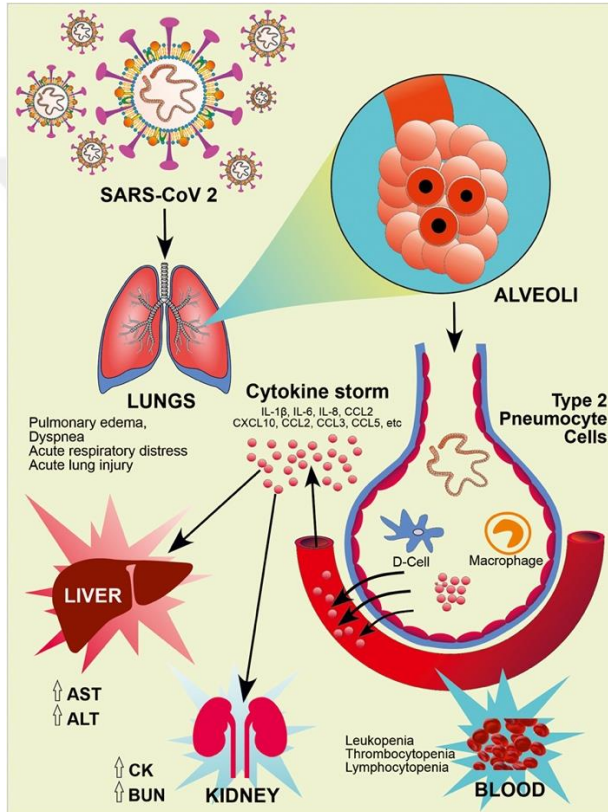
İnsan koronavirüsleri zoonotik kökenli olabilir ve yarasalar bilinen doğal koronavirüs konakçılarıdır (Şekil 1.2). Yapılan genetik sekanslamalar sonucu, SARS-CoV-2'nin genetik haritası yarasa koronavirüsü ile %96 özdeşlik göstermektedir, bu bilgiler SARS-CoV-2'nin kökeninin yarasalara dayandığına işaret etmektedir (15). Gıda kaynağı olarak enfekte hayvan etinin tüketilmesi, virüsün hayvandan insana bulaşmasının başlıca nedenidir. Enfekte olmuş bir kişiyle yakın temas sonucu virüs damlacık yolu ile insandan insana bulaşabilmektedir. Damlacıklar iki metre mesafeye yayılabilir ve üç saat kadar havada asılı kalabilir. Bu nedenle izolasyon ve havalandırma, virüsün yayılmasını engellemede çok önemlidir. SARS-CoV-2 ile kontamine olmuş yüzeye dokunulduktan sonra ellerin göz, burun, ağız gibi mukozal membranlara temas etmesi de bulaşa neden olabilmektedir. Semptomatik bireyler kadar asemptomatik bireyler de hastalığın bulaşmasına katkıda bulunur. Hamile hastalardan vertikal geçiş yoluyla bebeğe bulaş da bildirilmiştir (20).



**Şekil 1.2:** SARS-CoV-2 virüsünün ana rezervuarı ve bulaşma şekli (21).

SARS-CoV-2 virüsü, S proteini aracılığıyla ACE-2 reseptörüne bağlanır ve endositoz yoluyla konakçı hücreye giriş sağlar. ACE-2 reseptörü, yoğunlukla alveolar boşluktaki epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde olmak üzere, kalp, ileum, böbrek ve mesanede bulunmaktadır (15,22). ACE-2 reseptörüne bağlanan virüs hücre içine alındıktan sonra konağın yaşına ve bağışıklık sisteminin durumuna göre değişiklik gösteren inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Humoral ve hücre

bağışıklık sistemi aktive olmakta, interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interlökin 1-beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin 6 (IL-6), interlökin 18 (IL-18) gibi sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı gerçekleşmektedir (23,24). COVID-19'daki doku hasarının iki mekanizma ile meydana geldiği düşünülmektedir; ilki viral replikasyonun distal hava yollarında oluşturduğu akciğer hasarı, ikincisi ise proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımı sonucu gelişen organ hasarıdır (Şekil 1.3) (25).



Şekil 1.3: SARS-CoV-2 patogenezi ve klinik belirtileri (16).

#### 2.1.4 COVID-19 Klinik Bulguları

COVID-19'un klinik spektrumu asemptomatik taşıyıcılıktan mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize hastalığa kadar değişkenlik göstermektedir. Hafif ve orta şiddetli vakalarda en sık görülen semptomlar ateş, yorgunluk ve kuru öksürüktür. Baş ağrısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, kas ağrısı ve eklem ağrısı eşlik eden diğer semptomlardandır. Hastaların bir kısmında mide bulantısı, kusma, ishal gibi



gastrointestinal semptomlar görülebilir (26). Şiddetli klinik belirtiler arasında ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve ekstrapulmoner belirtiler yer almaktadır.

### **Asemptomatik Enfeksiyon**

Asemptomatik olguların kesin sayısı bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar yaygın olduklarını göstermektedir. Wuhan'da asemptomatik bireyleri tahmin etmek için yürütülen bir çalışmada karantinaya alınan kişiler arasında asemptomatik pozitiflik oranı %30.8 olarak bulunmuştur (27). Şubat 2020'de Japonya'nın Yokohama kentinde 3.711 kişilik bir yolcu gemisinde pozitif bir vaka saptanmasının ardından gemide bulunan yolcular iki hafta karantinaya alınmış ve inceleme sonucu 634 kişide mikrobiyolojik olarak COVID-19 enfeksiyonu saptanmıştır. Çalışma raporunda tahmini asemptomatik birey oranı %17.9 olarak belirtilmiştir (28). Asemptomatik enfeksiyonların saptanması, salgın kontrolünü sağlamada önemli bir role sahiptir.

### **Semptomatik Hastalık**

COVID-19 insandan insana damlacık yolu ile bulaşmaktadır. COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve ortalama inkübasyon süresi 4-5 gün olarak saptanmıştır (29). Semptomatik hastaların enfekte salgıları ile yüksek bulaştırıcılığa sahip olduğu bilinse de asemptomatik taşıyıcılar da virüsü bulaştırabilirler.

COVID-19 semptomları oldukça değişkendir ve geniş bir spektruma sahiptir (4). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin Şubat 2020 yılında yayınladığı 72.314 vaka serisinin incelendiği çalışmada hastalar klinik bulguların şiddetine göre sınıflamalar yapılmıştır:

**Tablo 2.1: COVID-19 Sınıflaması (4)**

|                        |                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aseptomatik Enfeksiyon | SARS-CoV-2 testi pozitif olup COVID-19 ile ilişkili semptomu olmayan kişiler                                                                                                                                                 |
| Hafif Hastalık         | COVID-19 ile ilişkili belirtilerden (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı gibi) herhangi birini gösterip nefes darlığı, radyolojik anormallik saptanmayan kişiler                                              |
| Orta Derece Hastalık   | Klinik ve radyolojik değerlendirme ile alt solunum yolu hastalığı tanısı almış, oda havasında oksijen satürasyonu $\geq 94\%$ olan kişiler                                                                                   |
| Şiddetli Hastalık      | Oda havasında oksijen satürasyonu $< 94\%$ olan, solunum sayısı $> 30/\text{dakika}$ veya arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ ) $< 300$ mm Hg olan kişiler |
| Kritik Hastalık        | Solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler                                                                                                                                                   |

Hafif hastalığı olan bireyler ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı, döküntü gibi çeşitli semptomlar gösterebilir. Nefes darlığı veya radyolojik görüntülemelerde anormallik şikayetlere eşlik etmemektedir. Hafif hastalığı olan vakalarda rutin olarak radyolojik görüntüleme ve laboratuvar incelemesi yapılmasına gerek yoktur, sıklıkla ayaktan veya evde tedavi görürler.

Orta derece hastalıkta, oda havasında oksijen satürasyonu  $\geq 94\%$  olup, radyolojik görüntülemelerde alt hava yolları hastalığı mevcuttur. Akciğer hastalığının hızla ilerleme riskine dayanarak bu hastalar yakın gözlenmelidir. Bakteriyel pnömoni ve sepsis şüphesinde ampirik antibiyotik gecikmeden başlanmalıdır.

Şiddetli hastalık, oda havasında oksijen satürasyonu <% 94 olan, solunum sayısı >30/dakika veya arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı ( $PaO_2 / FiO_2$ ) <300 mm Hg olan kişiler olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar nazal kanül veya yüksek akışlı oksijen cihazı kullanılarak oksijen tedavisine gereksinimi duyarlar.

Kritik hastalarda ise ARDS ve septik şok gibi ciddi durumlar söz konusudur. Bu hastalar pulmoner hastalık dışında kardiyak, renal, hematolojik veya merkezi sinir sistemi tutulumu da gösterebilirler (4).

Huang ve arkadaşları, yayınladıkları bir raporda hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomların ateş (%98), öksürük (%76), yorgunluk (%44), baş ağrısı (%8) ve ishal (%3) olduğunu bildirilmiştir. Hastaların yarısından fazlasında ise dispne varlığı görülmüştür (1). Wuhan'da 1099 hastanın dahil edildiği analizde en sık başvuru şikayeti ateş (% 88.7) iken diğer yaygın semptomlar öksürük (%67.8), bulantı-kusma (%5.0) ve ishal (%3.8) olarak görülmüştür (29). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda COVID-19'u diğer viral enfeksiyonlardan ayırt ettirebilecek spesifik semptom veya belirti saptanmamıştır.

CDC'nin Şubat ayında yayınladığı durum raporunda semptom sıklığı şu şekildedir (30):

- Öksürük (%50)
- Ateş (%43)
- Myalji (%36)
- Baş ağrısı (%34)
- Dispne (%29)
- Boğaz ağrısı (%20)
- İshal (%19)
- Bulantı – kusma (%12)
- Tat ve koku kaybı (<%10)
- Karın ağrısı (<%10)
- Burun akıntısı (<%10)

Pandemi başlangıcında inanılanın aksine çocuk hastalar da semptomatik hastalık için risk altındadır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı raporda pandemi sürecinde toplam vaka sayısının %14'ünü çocuk hastaların temsil ettiği bildirilmiştir. COVID-19 semptomları çocuklarda ve yetişkinlerde benzerdir ancak semptomların görülme sıklığı değişmektedir. Literatür verileri çocuklarda şiddetli hastalık sıklığının düşük olduğunu ifade etmektedir. Tüm çocuk COVID-19 vakaları içinde yalnızca %0.1 - %1.9'u hastaneye yatış gerektirmiştir. COVID-19'a bağlı ölüm ise çocuk vakaların %0.00 - %0.03'ünü oluşturmaktadır (17). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne bildirilen 2143 çocuk hastanın veri analizi sonucu hastaların %90'ından fazlasının asemptomatik veya hafif klinik bulgular göstermekte olduğu, yaygın hastalığın vakaların yalnızca %5.9'unda görülmekte olduğunu göstermektedir (8).

Kanıtlanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 9335 çocuğu kapsayan çok merkezli sistematik metaanalizde asemptomatik taşıyıcılık oranı %13 bulunmuştur. Semptomatik çocuk hastaların semptom dağılımı ise şu şekilde raporlanmıştır: (9)

- Ateş (%63)
- Öksürük (%34)
- Bulantı/kusma (%20)
- İshal (%20)
- Dispne (%18)
- Burun akıntısı (%17)
- Döküntü (%16)
- Yorgunluk (%16)
- Karın ağrısı (%15)
- Kawasaki benzeri semptomlar (%13)
- Nörolojik semptomlar (%12)
- Konjunktivit (%11)
- Faringeal eritem (%9)

COVID-19 ile ilişkili çeşitli komplikasyonlar tanımlanmıştır:

- Solunum yetmezliği: ARDS, şiddetli hastalığı olanlarda görülen başlıca komplikasyondur ve nefes darlığı başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Amerika’da yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların %51.9’u hastaneye yatırılarak tedavi görmüş, bu hastaların %23.6’sı mekanik ventilatör desteği almıştır (31).
- Kardiyovasküler komplikasyonlar: Miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve kardiyak aritmiler tanımlanan komplikasyonlardır (32–34).
- Tromboembolik komplikasyonlar: Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve venöz tromboembolizm özellikle yoğun bakım ünitesinde yatış gerektiren hastalar arasında yaygın olarak görülmektedir (35–37).
- Nörolojik komplikasyonlar: Ensefalopati özellikle kritik hastalar arasında yaygındır. Daha az sıklıkla olmak üzere inme, hareket bozuklukları, motor ve duysal kayıplar, ataksi ve nöbet de görülebilir (38).
- İnflamatuvar komplikasyonlar: Şiddetli COVID-19’lu hastalarda dirençli ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein (CRP), D-Dimer, Ferritin gibi) ve artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri mevcuttur (1). Özellikle çocuklarda görülen MIS-C inflamatuvar komplikasyonlar arasında yer almaktadır (39).

Çocukluk yaş grubunda COVID-19 ile ilişkili en önemli komplikasyon Multisistem İnflamatuvar Sendromdur (MIS-C). İlk kez İngiltere’de üçüncü basamak bir merkezden bildirilen çalışmada, atipik Kawasaki hastalığının bulguları ve inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu 8 çocuk hastalık bir vaka serisi yayınlanmıştır (40). Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iki ila altı hafta sonra aşağıda belirtilen klinik bulguları olan hastalarda MIS-C tanısı düşünülmelidir: (41–43)

- Şok (%32 - %76)
- Mukokutanöz bulgular (kırmızı veya şiş dudaklar, çilek dili gibi) (%27 - %76)

- Miyokardiyal disfonksiyon (%51 - %90)
- Aritmi (%12)
- Noninvaziv veya invaziv ventilasyon desteği gerektiren akut solunum yetmezliği (%28 - %52)
- Akut böbrek hasarı (%8 - %52)
- Serozit ( %24 - %57)
- Hepatit veya hepatomegali (%5 - %21)
- Ensefalopati, nöbet veya koma (%6 - %7)

MIS-C tanılı hastalarda kardiyak tutulum yaygındır. Ekokardiyografik incelemede; azalmış sol ventrikül fonksiyonu, koroner arter anormallikleri, mitral yetersizlik ve perikardiyal effüzyon sık rastlanan patolojilerdendir (44,45).

#### **2.1.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları**

COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalar arasında görülen en yaygın laboratuvar bulguları lenfopeni, yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (ferritin, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerinde anormalliktir (1,46). Enfeksiyona bağlı kardiyak hasarı olan hastalarda troponin I seviyesinde artma gözlenmiştir (1).

Erken veya hafif hastalıkta göğüs radyografileri normal olabilir. Yaygın görülen anormal radyografi bulguları ise konsolidasyon, bilateral periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleridir ve bu bulgular hastalığın başlangıcından 10-12 gün sonra en şiddetli düzeye ulaşmaktadır (47).

Göęüs bilgisayarlı tomografisinde ise buzlu cam opasiteleri, plevral kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma ve hava bronkogramları görülebilir (48). COVID-19 hastalığındaki bilgisayarlı tomografi anormallikleri sıklıkla iki taraflı ve periferik yerleşimlidir. Tüm bu bulgular COVID-19'da yaygın görülmekle birlikte hastalığa özgü değildir, diğer viral pnömonilerde de görülebilir.

### 2.1.6. COVID-19 Tanısı

COVID-19 hastalığı öncelikle ateş, solunum yolu enfeksiyonu semptomları, myalji benzeri bulguları olanlarda düşünülmelidir. COVID-19 hastalığını diğer viral enfeksiyonlardan ayıran spesifik bir klinik bulgu olmadığı için, mikrobiyolojik testler olmadan hastalık tanısı kesin olarak konulamaz. Enfekte hastadan alınan materyalde SARS-CoV-2 nükleik asitinin gösterilmesi veya antijen tespiti ile doğrudan, hasta serumunda etkene karşı oluşan spesifik antikorların gösterilmesi ile de dolaylı olarak tanı konulabilir.

**Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT):** Solunum sistemi örneklerinde (tercihen tıbbi personel tarafından alınmış nazofarengeal sürüntü örneği) SARS-CoV-2 RNA'sının revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrudan gösterilmesi tanıda altın standarttır.

**Sekans Analizi:** Özellikle NAAT ile elde edilen şüpheli pozitifliklerde tanı doğrulanmasına yardımcı olabilir. Ayrıca virüs kaynağının belirlenmesi, yayılma yollarının izlenmesi açısından faydalıdır.

**Serolojik testler:** Serolojik testler, kandaki SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorları tespit eder ve bu testler akut enfeksiyonu göstermenin yanı sıra geçirilmiş enfeksiyon ile ilgili de bilgi verebilir. Genel olarak hasta başı kromatografik testler ve immünassay yöntemlere dayalı serolojik testler olmak üzere iki çeşittir. Birçok çalışma; hastaların enfeksiyondan sonraki sekiz aya kadar saptanabilir Ig G seviyesine sahip olduğunu bildirmiştir (49,50). Antikor gelişimi viremiden sonra meydana geldiği için saptanabilir antikor konsantrasyonuna ulaşılması için zaman gerekmektedir. SARS-CoV-2'ye özgü Ig G ve Ig A antikorlarının, hastalığın başlangıcından 4 gün sonra tespit edilip, 2 hafta sonra zirveye ulaşana kadar kademeli olarak artacağını gösteren çalışmalar vardır (51).

**Viral Kültür:** Rutin tanıda önerilmemekle birlikte, araştırma amaçlı virüs tespitinde biyogüvenlik şartları sağlanarak uygulanabilir.

### 2.1.7. COVID-19 Kliniğini Etkileyen Faktörler

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar bazı spesifik komorbiditelerin enfeksiyon riskini veya hastalığın klinik şiddetini arttırdığını ortaya koymuştur (53). Kritik hastalık için risk faktörlerini tespit etmek, tedavi planlaması oluşturmak ve ölüm riskini azaltmak açısından oldukça önemlidir. Literatür araştırmaları sonucunda; ileri yaş, diyabet, kardiyovasküler hastalık, solunum yolu hastalığı, hipertansiyon gibi komorbiditelerin prognozu kötü etkilediği saptanmıştır (7). Birden çok komorbiditesi bulunan hastalarda ise hastalığın daha şiddetli gidiş gösterdiği görülmüştür (54). Maligniteye sahip hastaların, zayıf bağışıklık sistemi nedeniyle risk altında olduğu düşünülmektedir (55). Ek olarak Çin’de yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında anemisi olan hastalarda kritik COVID-19 hastalığı riskinin arttığı ortaya konmuştur (56).

**Tablo 2.2: Kritik Hastalık Riskini Arttıran Durumlar (53,57)**

|                                            |
|--------------------------------------------|
| Kanser                                     |
| Serebrovasküler hastalıklar                |
| Kronik böbrek hastalığı                    |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı        |
| Diabetes mellitus (DM)                     |
| Kronik kalp hastalığı                      |
| Obezite (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) |
| Gebelik                                    |
| Sigara içiyor olmak                        |



Çocuk hastalarda COVID-19 üzerine yapılan birçok çalışma SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklarda erişkinlere kıyasla hafif bulgularla seyrettiğini göstermektedir (8). Çocukların neden hastalığı daha hafif atlattığına yönelik çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Bu hipotezler şu şekildedir:

1. Çocukların erişkinlere kıyasla daha az seyahat etmesi ve bu vesileyle bulaş ihtimalinin azalması, ayrıca çocuk yaş grubunda sigara kullanımının sık görülüyor olması nedeniyle sağlıklı bir hava yoluna sahip olmaları (58),
2. Hastalık riskini arttıracak komorbiditelerin (DM, hipertansiyon (HT) gibi) çocuk yaş grubunda sık görülmemesi,
3. Çocukların üst solunum yollarının SARS-CoV-2 ile rekabet edebilen çeşitli mikroorganizmalarla kolonize olması (59,60),
4. Çocukların doğuştan gelen bağışıklık tepkisi güçlüyken, edinsel bağışıklık sisteminin yetişkinlere kıyasla olgunlaşmaması (bu sayede virüs doğal immun sistem tarafınca vücuttan temizlenir ancak anormal adaptif yanıt oluşmaz) (61),
5. Çocuklarda ACE-2 ekspresyonunun yetişkinden farklı olması,
6. Çocukluk çağı aşılarının COVID-19'a karşı koruyucu etkisi olabileceğinin düşünülmesi gibi.

Çocuklarda da erişkin gruba benzer şekilde altta yatan tıbbi sorunları olanlar şiddetli hastalık için risk altındadır. Doğuştan kalp hastalığı, obezite, diyabet, astım veya diğer kronik akciğer hastalıkları, orak hücre hastalığı, immunsupresyon durumu çocuk hastalarda tanımlanan risk faktörleri arasındadır (62–66).

#### **2.1.8. Çocukluk Çağı Aşılarının COVID-19 Enfeksiyonu Üzerine Etkileri**

Epidemiyolojik analizler, tüberküloz hastalığını önlemeye yönelik Bacillus Calmette-guerin (BCG) aşılama programı olan ülkelerde olmayanlara kıyasla COVID-19 insidansının ve ölüm oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (67). İntradermal uygulanan BCG aşısının tersiyer (deri ilişkili) lenfoid organ maturasyonunu artırıp mukozal immüniteyi ve IFN-1 yanıtını indükleyerek prognoz üzerine pozitif etki gösterebileceği düşünülmektedir (68).

Bir diğerk canlı atenüe aşısı olan MMR (kızamık, kabakulak, kızamıkçık) aşısı ile ilgili de benzer hipotezler ortaya atılmaktadır. Canlı atenüe aşılar uygulama sonrası kemik iliğinde lökosit öncüllerinin olgunlaşmasını sağlayarak eğitilmiş bir bağışıklık sistemi oluşmasına yardımcı olmaktadır (69). Bir diğerk hipotez, kızamık ve koronavirüs arasındaki yapısal benzerlikler nedeniyle çapraz reaktivite ve bağışıklık oluşması, bunun da COVID-19 hastalığına karşı kısmi korumaya yol açabileceğidir (70).

Pnömonokok ve influenza aşısının uygulanmasının temel faydası solunum yolu hastalıklarını önleyerek mukozal bariyerin hasarlanmasını engellemektir. Sağlam bir hava yolu epiteline sahip birey mikroorganizma invazyonuna karşı daha dirençli olacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir gözlemsel çalışma, influenza aşısı uygulanmasında görülen %10'luk artışın COVID-19 hastaları arasında mortalitede yaklaşık %30'luk bir azalmaya karşılık olduğunu saptamıştır. Bu nedenle influenza aşısının COVID-19 üzerine potansiyel koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir (71). Ayrıca COVID-19'a bağlı ölümlerin %10'unun pnömonokok süper enfeksiyonuna bağlı olduğunu ve bu nedenle aşılama ile hastalık riskinin azaltılabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (72).

#### **2.1.9. MEFV Gen Mutasyonunun COVID-19 Üzerine Etkileri**

MEFV geni, 16. Kromozom kısa kolunda bulunmaktadır ve pirin proteininin üretiminden sorumludur. Pirin proteini FMF hastalarında oluşan inflamasyon ve sitokin salınımında etkindir (73). MEFV mutasyonlarının inflamatuvar süreci indükleyerek COVID-19 pandemi sürecinde hastalık seyrini etkileyebileceği öne sürülmüştür ancak 600 FMF hastası arasında COVID-19 insidansını araştıran bir çalışmada hastalık insidansının normal popülasyona kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (74). Ayrıca, MEFV gen mutasyon taşıyıcılığının yüksek olduğu Doğu Akdeniz havzasında COVID-19 insidansının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu veri, MEFV gen mutasyonlarının COVID-19 hastalığına verilen yanıtı değiştirerek pandemi için koruyucu bir faktör olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir (75). İran'da MEFV gen mutasyon prevalansının %25 olduğu bilinen Erdebil bölgesinde COVID-19 tanısı konulan hastaların MEFV

gen analizi sonuçları değerlendirilmiş, bu hastalarda toplumda beklenenin altında MEKV taşıyıcılığı olduğu bulunmuştur (74).

## 2.2. COVID-19 ve Romatolojik Hastalık Birlikteliği

Romatolojik hastalıklar birçok organ sistemini tutabilen bu nedenle de değişik semptomlara yol açabilen otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklardır. JIA, SLE, FMF, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, Skleroderma çocuk hasta grubunda tanımlanmış sık görülen romatolojik hastalıklardandır. Romatolojik hastalıkların tanısı için öncelikle klinik şüphe gerekmektedir. Açıklanamayan ateş, döküntü, kas-iskelet sistemine ait şikayetleri olan hastalarda romatolojik hastalıklardan şüphenebilir.

Otoinflamatuar hastalıklar, proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimine yol açan patojenik gen varyantlarının neden olduğu hastalıklardır. IL-1 $\beta$ , inflamatuvar aktivasyonun en belirgin ürünlerinden biridir ve sistemik inflamasyonun anahtar düzenleyicisidir; bu nedenle anti-IL1 tedavisi bu hastalıkların yönetiminde önemli rol oynar. Hastalık aktivitesinin düşük olması, kontrolsüz inflamasyonun neden olduğu mortalite ve morbiditelerin önlenmesi açısından çok önemlidir. Geçirilen enfeksiyonlar, otoinflamatuar hastalıklarda hastalık aktivitesini tetikleyerek yaşam kalitesini etkiler. Artan inflamatuvar belirteçler ateş, eklem, göz, cilt ve seröz membranların iltihabı ile sitokin fırtınası sendromuna benzer bir makrofaj aktivasyon sendromu ile sonuçlanabilir.

COVID-19 hastalığının hızlı ve küresel yayılımı, pediatrik romatizmal hastalığı olan çocuklarda enfeksiyon şiddetini değerlendirmek ve immunomodülatör ilaçların hastalık riski üzerine etkisini öngörme ihtiyacı doğurmuştur. Ayrıca pediatrik romatoloji hastaları enfekte olma korkusu, aile üyelerine enfeksiyon bulaştırma ihtimali, ilaç tedavisinden kaynaklanan potansiyel riskler, sosyal izolasyonla ilgili endişeler ve muhtemel maddi zorluklar nedeniyle artan stres altındadır.

Benzer şekilde COVID-19 hastalığı patogenezinde de sitokin düzensizliği, artmış IL-1 $\beta$ , TNF ve IL-6 salınımı görülebilmekte ve bu hastalarda sitokin fırtınası

sendromu gözlenebilmektedir. Sitokin artışı engellemek için otoinflamatuar hastalıkların tedavisine benzer biçimde anti-IL-1, anti-IL-6 ya da janus kinaz inhibitörleri gibi sitokin hedefleyen tedaviler COVID-19’da da kullanılmaktadır.

CDC yayınladığı raporda kullanmakta olduğu medikal tedaviler nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerin risk grubunda olduğunu ifade etmiştir. Bununla birlikte, bugüne kadar romatizmal hastalığı olan yetişkin veya çocukların SARS-CoV-2 ile enfeksiyon riskinin ya da komplikasyon şiddetinin arttığını gösteren çok az veri bulunmaktadır.

Amerikan Romatoloji Derneği Haziran 2020’de yayınladığı kılavuzda aktif inflamatuvar hastalığın enfeksiyon riskini arttıracaklarını, bu nedenle pediatrik romatoloji hastalarının mevcut tedavilerine devam etmesi gerektiğini vurgulamıştır (76). Michaud ve arkadaşlarının yaptığı, romatolojik hastalığı olan 530 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara COVID-19 ile ilgili semptomları olup olmadığı, medikal tedavilerinde değişiklik yapıp yapılmadığı, pandemiye yönelik stres düzeyleri, hastalık aktivitesindeki değişiklikler sorulmuştur. Hastaların %2’sinde COVID-19 şüphesi doğuracak bulgular saptanırken, test yaptırmayı kabul eden vakaların hiçbirinde pozitif sonuç elde edilmemiştir. Hastaların %42’si tedavisinde kısmi değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hastalar mevcut pandemi ile alakalı olarak kaygı, korku ve öfke duyduklarını ifade etmişlerdir (77). Toskana’da yapılan kesitsel bir çalışmada sistemik otoimmün hastalığı olup immunomodulator veya immunosupresif tedavi almakta olan 458 hastaya ulaşılmış, COVID-19 prevalansı sadece %0.022 bulunarak bu popülasyonun risk grubunda olmadığı sonucuna varılmıştır (78).

Romatizmal hastalığı olan ve doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan 3729 hasta üzerinde yapılan geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışmada mortalite oranı %10.5 bulunmuştur. Orta veya yüksek hastalık aktivitesi olan grup, düşük hastalık aktivitesi olan grupla karşılaştırıldığında daha yüksek ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (79). Bu veri hastaların pandemi döneminde klinik takibinin, hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulmasının ne denli önemli olduğunu gözler önüne sermektedir.

Ancak, bu bilgilerin aksine hastalığın şiddetli seyrettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Gianfrancesco ve arkadaşlarının yaptığı bir analizde romatolojik hastalığı olan 600 vakadan %46'sında hastaneye yatış gerektirmiş, %9'u kaybedilmiştir. Bu oran normal popülasyonun üzerinde olup romatolojik hastalığı olan bireylerin risk grubunda olabileceği düşüncesini doğurmuştur (80).

Mart 2020 tarihinde Wuhan'da yapılan retrospektif gözlemsel bir araştırmada COVID-19 teşhisi konulan ve romatolojik hastalığı olan vakalar derlenmiştir. Toplamda 2.326 COVID-19 hastasından 21 tanesinde romatizmal hastalık tanısı saptanmıştır ve hastaların demografik özellikleri ile klinik şiddet karşılaştırmaları yapılmıştır. Romatizmal hastalığa sahip olan ve olmayan COVID-19 hastaları karşılaştırıldığında; romatizmal hastalık tanılı grupta solunum yetmezliği bulgularının daha sık görüldüğü (%38'e karşı %10) ve hastane yatış süresinin daha uzun olduğu (%57'ye karşı %47) saptanmıştır. Bununla birlikte her iki grup arasında ölüm oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. COVID-19 sürecinde hastaların %19'unda primer romatizmal hastalık şiddeti alevlenmiş ve hidroksiklorokin, non steroid antiinflatuvar tedavi, mikofenolat mofetil ve yüksek doz prednizon gibi terapötik ajanlar tedaviye eklenmiştir (81).

Pediyatrik romatoloji hastalarını kapsayan vaka serisinde, Mart ve Ekim 2020 arasında COVID-19 şüpheli klinik semptomu olan 61 hasta test edilmiş ve bunların sadece 14'ünde (%23) laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanmıştır. Hasta grubunun median yaşı 12.5 yıl bulunmuştur. Hastalardan sadece beş tanesinin tanı sonrası antibiyoterapi ihtiyacı olmuş ve bu beş hastanın mevcut tedavileri enfeksiyon sürecinde beklemeye alınmıştır. Sadece bir hastanın servis yatışı gerekmiş, hastaya oksijen desteği veya mekanik ventilasyon uygulanmamıştır. Hidroksiklorokin veya en az bir immunsupresif ajan kullanımı olan hastalar ile, 20 mg/gün dozunda prednizon kullanan hastalar arasında enfeksiyon sıklığında fark görülmemiştir (82).

İspanya'da 350 COVID-19 tanılı çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada vakaların %2.3'ünde romatizmal hastalık öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Bu hastalardan 1 tanesi kaybedilmiş olup, hastalık ve ölüm oranları normal popülasyonla benzer bulunmuştur (83). İtalya'da hastalık modifiye edici

antiromatizmal ilaç (DMARD ) kullanan 123 pediatrik hastanın dahil edildiği bir çalışmada COVID-19 belirtisi gösteren hasta olmayıp, yalnızca 3 hasta olası vaka grubuna dahil edilmiştir. Ayrıca hastaların medikal tedavisinde değişiklik ihtiyacı duyulmamıştır (84).

JİA tanılı hastaların özellikle hastalık aktivitesi dönemlerinde enfeksiyona daha yatkın olduğu bilinmektedir. Biyolojik ajan veya günde 10 miligramdan fazla prednizon ile tedavinin enfeksiyon riskini arttırabileceği ile ilgili raporlar mevcuttur (85). DMARD'lar patojenlere karşı ortaya çıkan immun yanıtı köreltirken, deksametazon ve barisitinib gibi immünosupresif ilaçlar COVID-19'un neden olduğu anormal sitokin salınımını engelleyerek hastalık şiddetini azaltabilir.

Salgının en ağır etkilediği bölgelerden olan İtalya Milano'da büyük damar vaskülit tanısı ile izlenen hastalar üzerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkisi değerlendirilmiş, telemedicine yöntemi ile hastalara ulaşarak temas ve semptom sorgulaması yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 162 vaskülit tanılı hastadan yalnızca 4 tanesi mikrobiyolojik olarak COVID-19 teşhisi almış ve süreç sonunda tüm hastalar tam iyileşme sağlamıştır. Araştırmacılar kohort grubunda immunsupresyonun olumsuz sonuçla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (86).

Romatizmal hastalık ve immünosupresyonun SARS-CoV-2'ye karşı antikor gelişimi üzerine etkileri de net bilinmemektedir. Boston'da yapılan bir çalışmada romatizmal hastalığı olan ve geçirilmiş COVID-19 hastalığı olan kişiler arasındaki SARS-CoV-2 antikor yanıtı incelenmiştir. PCR testi ile doğrulanmış COVID-19 hastalığı olan 188 romatoloji hastasının 13 tanesine SARS-CoV-2 antikor testi yapılmış, 10 tanesinde pozitif antikor yanıtı saptanmıştır. Negatif antikor yanıtı olan iki hastadan birinde leflunomid ve prednizon ile tedavi edilen psöriatik artrit saptanmış ve COVID-19 hastalığı komplikasyonsuz seyretmiştir. Diğer hastada ise ritüksimab, azotiopürin ve prednizon kullanımı gereken vaskülit tanısı ve yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren komplike bir seyir izlenmiştir. Kalan 10 hastada SARS-CoV-2 PCR test pozitifliği ile antikor testi arasındaki medyan süre 91 gün bulunmuş, 10 hastanın 8 tanesinde tam iyileşme, 1 hastada kalıcı yorgunluk, 1 hastada ise tekrarlayan trombotik trombositopenik purpura atakları ile komplike bir seyir izlenmiştir (87).

### 2.2.1. Antiromatizmal İlaçların COVID-19 Üzerine Etkileri

**Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):** Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar romatoid artrit ve spondiloartrit gibi kronik inflamatuvar artritlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. EULAR tarafından yayınlanan kılavuzda artritlerin erken döneminde etkin dozda NSAİİ kullanımı önerilmektedir (88). COVID-19 pandemisi süresince NSAİİ kullanımının hastalık riskini arttırabileceğine dair endişeler olmuştur. Ancak son vaka serilerinde NSAİİ kullanımının COVID-19 ile ilişkili mortalite üzerine negatif etkisi olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. İngiltere’de yapılan iki kohort çalışmasında NSAİİ kullanmakta olan genel popülasyon hastaları ve romatoid artrit/osteoartrit hastalarında COVID-19 mortalitesi araştırılmış; iki grup arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir (89). Ayrıca aktif artrite bağlı kontrolsüz inflamasyonun enfeksiyon riskinde artışa sebep olduğu bilinmektedir.

**Kolşisin:** Colchicum cinsi bitkilerden ekstrakte edilen trisiklik bir alkaloid olan kolşisin, uzun süredir farklı terapötik endikasyonlarla kullanılan farmakolojik bir ajandır. Günümüzde FMF, behçet hastalığı ve perikardit tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Kolşisin, mikrotübül birleşmesini önleyerek inflamasyon aktivasyonunu, mikrotübül bazlı inflamatuvar hücre kemotaksisini, lökotrien ve sitokin oluşumunu bozar, ayrıca IL-1 ve IL-6 salınımını azaltarak inflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlayabilir. COVID-19 hastalığına ikincil gelişen hiperinflamatuvar durumun tedavisinde kolşisinin antiinflamatuvar etkisinden yararlanılabileceğini öne süren bazı araştırmalar mevcuttur. Yunanistan’da yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada hastaneye yatırılan 105 COVID-19 tanıılı hastaya kolşisin tedavisi verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Klinik kötüleşme oranı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur (90). Pandemiden en çok etkilenen ülkeler arasında olan İtalya’da yapılan bir diğer klinik çalışmada mikrobiyolojik ve radyolojik olarak COVID-19 tanısı almış 140 hastaya hidroksiklorokin veya steroid, 122 hastaya ise kolşisin tedavisi uygulanmıştır. Kolşisin ile tedavi edilen hasta grubunda sağkalım oranı, standart bakım ile tedavi edilen hasta grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ( %84.2’ye karşı %63.6) (91). Tüm bu raporlar klinik uygulamada COVID-19 hastalığı için kolşisini

önermek için yetersiz olmakla birlikte, mevcut hastalığı nedeniyle kolşisin kullanan hastaların medikal tedavilerine aynı şekilde devam etmeleri gerektiğine işaret etmektedir.

**Klorokin – Hidroksiklorokin:** Klorokin esasen sıtma tedavisinde kullanılan bir ajandır ancak romatoid artrit ve SLE tedavisinde de antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılmaktadır. Klorokin ve hidroksiklorokin konak hücre içi organellerde endozomal pH'ı yükselterek, otofagozom-lizozom füzyonunu inhibe eder ve virüslerin replikasyon için ihtiyaç duyduğu enzimleri inaktive eder. Bu nedenle in vitro olarak bir dizi virüse karşı aktif olduğu görülmüştür. Hidroksiklorokinin klorokinden üç kat daha güçlü olduğu son çalışmalarca ortaya konmuştur (92). Amerika Birleşik Devletleri'nde SLE ve COVID-19'lu 80 hasta incelenmiş, klorokin-hidroksiklorokin kullanan ve kullanmayan hastalarda hastaneye yatış sıklığı arasında bir fark saptanmamıştır (93). Çin'de yapılan bir çalışmada oral hidroksiklorokin kullanan 80 SLE hastasının hiçbirinde SARS-COV-2 enfeksiyonu gözlemlenmemiştir. Aynı merkezde 62 hasta rastgele iki gruba bölünerek standart tedavi ve standart tedaviye ek olarak hidroksiklorokin uygulanan hastaların klinik gidişi not edilmiştir. Hidroksiklorokin grubunda ateş ve öksürük süresinde belirgin kısalma, pnömoni iyileşme oranında artış gözlenmiştir (94). Hidroksiklorokin ucuz ve kolay erişilebilir bir ajan olması avantaj teşkil etmesine rağmen, aritmi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal yakınmalar, retinopati, baş ağrısı, periferik nöropati gibi yan etkileri göz önüne alınarak uzun süreli kullanımdan kaçınılması önerilmektedir.

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidlerin inflamatuvar yanıtı engelleyerek enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Romatizmal hastalıklarda kortikosteroid kullanımına ilişkin kayıtlar ve gözlemsel verilerden yapılan çalışmalarda da enfeksiyon riskinin artış gösterdiği görülmüştür (95). Gianfrancesco ve arkadaşlarının romatolojik hastalık tanılı 600 COVID-19 hastasında yaptığı analizde 10 mg/gün üzerinde prednizon dozunun yüksek hastaneye yatış oranı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (80). Özellikle yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalar ciddi enfeksiyon açısından önemli risk altındadırlar. Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç alan romatoid artritli 65 yaş üstü 15.000'den



fazla hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışması, 20 mg/gün üstünde glukokortikoid kullanımının metotreksat kullanımına kıyasla ciddi bakteriyel enfeksiyon riskini iki kat arttırdığını ortaya koymuştur (96). Juvenil idiopatik artrit hastalarında biyolojik ve sentetik ilaç tedavilerinin enfeksiyon riski üzerine etkisini araştıran bir çalışmada enfeksiyonların tek veya kombine tedavide yaygın olduğu ancak riski etkileyen en önemli faktörün kortikosteroid kullanımı olduğu bulunmuştur (97,98). Tüm bu kanıtlar ışığında, yüksek doz steroid kullanımının (4 haftadan uzun ve günde >20 mg veya çocuklar için 0.5 mg/kg) enfeksiyon açısından ciddi risk oluşturacağı; ayrıca başka bir immunsupresif ajanla birlikte düşük doz steroid ( 5-20mg/gün) kullanımının da COVID-19 hastalık riskini arttıracığı düşünülmektedir (99).

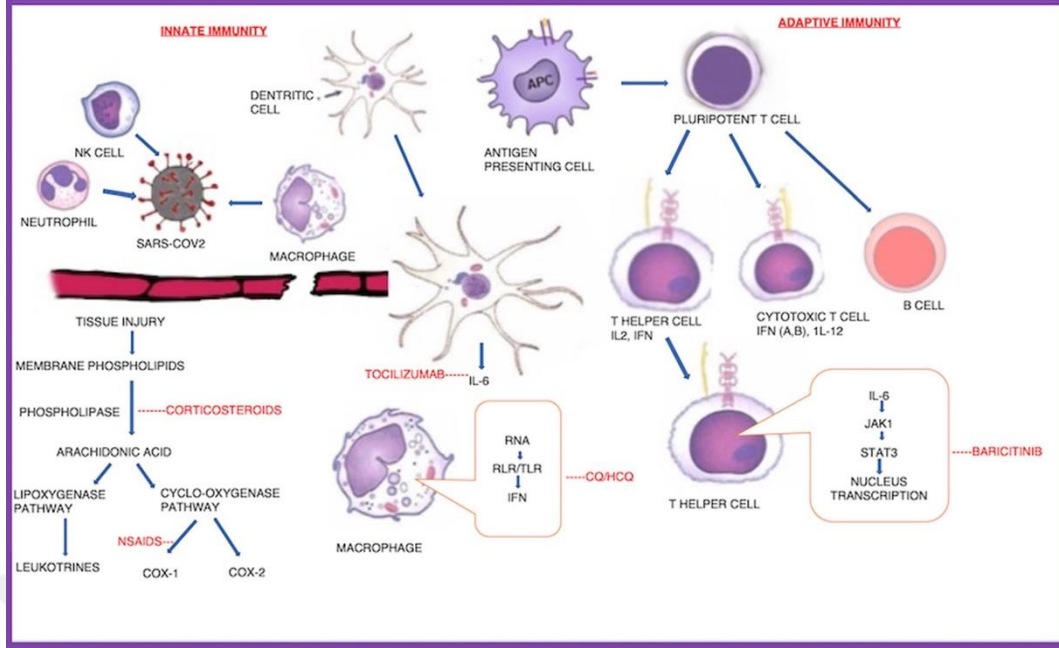
**Siklofosfamid:** Otoimmün bağ dokusu hastalığı ya da vaskülitli olan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda son 6 ay içinde oral ya da intravenöz olarak kullanılan siklofosfamid tedavisinin COVID-19 enfeksiyonu için yüksek risk oluşturacağı düşünülmektedir (100).

**Biyolojik ajanlar:** İngiltere’de biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyon insidansını değerlendiren bir çalışmada yılda 100 hasta başına ortalama 5,51 vaka olarak bulunmuştur. Ayrıca ciddi enfeksiyonu takiben 30 günlük süreçte mortalite oranı %10.4 olarak belirlenmiştir (101). Fırsatçı enfeksiyonlar açısından yapılan araştırmalarda ise *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu oranı rituximab kullanan hastalarda anti-TNF grubu ilaç kullanan gruba göre daha sıktır ancak fırsatçı enfeksiyonların genel insidansına bakıldığında ilaç sınıfları arasında önemli ölçüde bir fark izlenmemiştir (102). Biyolojik ilaç kullanan hastalarda tekrarlayan enfeksiyon oranları da artar; indeks bir olayı takiben %14’lük tekrarlayan enfeksiyon riski vardır (103). Artan yaş, çoklu ilaç kullanımı enfeksiyonun tekrarlamasının en önemli belirleyicileridir. Biyolojik ajana başladıktan sonraki ilk 6 ayda enfeksiyon riskinde önemli bir artış vardır (104). Kayıt verileri son 1 yıl içinde rituximab kullanımının anti-TNF ajanlara benzer bir enfeksiyon riski taşıdığını göstermiştir (105). Tüm bu kanıtlara rağmen tocilizumab (anti-IL-6), COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili akut solunum sendromunun tedavisi için denenmiş ajanlar arasındadır (106). IL-6, sitokin fırtınasında anahtar bir rol oynamaktadır ve IL-6 blokeri olan tocilizumab COVID-19 hastaları için umut

verici bir tedavi seçeneği olarak görölmektedir. Xu ve arkadaşlarının bir çalışmasında, tocilizumabın ciddi bir yan etki olmaksızın COVID-19 ile enfekte hastalarda önemli bir klinik iyileşme sağladığı bulunmuştur (107).

**Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARDS):** Metotreksat, esas olarak DNA sentezini inhibe eden romatoloji kliniğinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Sistematik bir metaanaliz, metotreksatın romatoid artritli hastalarda tüm enfeksiyonlar için 1.25 kat risk artışı ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (109). Leflunamid, metotreksat ile benzer bir enfeksiyon riskine sahiptir (110). Sülfasalazin ve hidroksiklorokin immunmodölatör rol oynamaktadır ve birebir enfeksiyon artışı ile net ilişkilendirilememektedir. Hidroksiklorokin COVID-19 seyrinde kullanımı ile çok sayıda klinik çalışma mevcuttur (111–113).

**Kombinasyon Tedavileri:** Konvansiyonel ve biyolojik hastalık modifiye edici ajanlarla kombinasyon tedavisi, etkinliğin yüksek olması ve yan etkilerde anlamlı artış olmaması nedeniyle romatoloji pratiğinde sıkça kullanılmaktadır. Romatoid artrit tedavisinde metotreksata karşı metotreksat ile kombine rituksimab kullanımının sistematik bir analizinde enfeksiyon oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (114). Leflunamid ile anti-TNF, abatacept veya rituksimab kombine edildiğinde de benzer sonuçlar gözlenmiştir (115). Çalışmalar dirençli romatoid artritli hastalarda metotreksat-leflunamid kombinasyon tedavisinin güvenli olduğunu doğrulamıştır (116). Kanıtlar kombinasyon tedavisinin genellikle iyi tolere edildiğini ve enfeksiyon oranlarını önemli ölçüde arttırmadığını göstermektedir. Bununla birlikte bağışıklık sistemine ek bir yük getirdiği ve risk sınıflaması amacıyla kombinasyon tedavisinin monoterapiye kıyasla daha yüksek risk taşıdığı kabul edilmiştir.



**Şekil 2.1:** COVID-19 enfeksiyonunda antiromatizmal ilaçların olası etki mekanizmaları (117).

Özetle romatolojik hastalığa sahip hastalar bir yandan immünosupresyon nedeniyle yüksek enfeksiyon riski taşıırken, diğer yandan immünosupresyonun baskıladığı anormal immün yanıtla bağlı oluşan komplikasyonlardan korunmuş olabilirler. Romatolojik hastalığı olan hastalarda enfeksiyon oranı ve hastalık seyri hakkındaki veriler kısıtlıdır, pediatrik romatoloji hasta grubuna ilişkin ise neredeyse hiç veri yoktur. Romatizmal hastalık aktivitesini kontrol etmek, hastalığın ilerlemesini önlemek ve sürekli inflamasyona bağlı eklem ya da organ hasarını önlemek için immünomodülatör veya immünsupresif tedaviye devam edilmesi esastır. Etkili tedavilerin geri çekilmesi, pandemi esnasında dahi sağlam kanıtlara dayanmalıdır. Çalışmamız, literatürdeki pediatrik romatoloji hasta grubundaki bu veri eksikliğinin giderilmesine katkı sağladığı için oldukça değerlidir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

“Çocuk Romatoloji Hastalarında COVID-19 Etkisi” adlı çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı ve Çocuk Romatoloji Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 21.10.2020 tarih ve 799 no’ lu karar ile onay alınmıştır (Ek-1). Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:5647).

#### 3.1. Çalışmanın Örneklemi

Eylül 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Çocuk Romatoloji Ünitesinde takip edilen, 2-18 yaş arası romatolojik hastalık tanılı 170 hastayı kapsamaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Tanı sonrası en az 6 ay düzenli takibi olan,
- Medikal tedavi kullanmakta olan ve medikal tedaviye uyumu iyi olan,
- COVID-19 aşısı uygulanmamış,
- Araştırmaya katılmayı kabul edip, onam formunu imzalamış olan hastalar dahil edildi.

Romatizmal hastalığına ek olarak immun sistemi baskılayacak ek kronik hastalığı olan, düzenli doktor kontrolünde olmayan, medikal verileri eksik ve aydınlatılmış onam formunu imzalamayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmanın yürütüldüğü Çocuk Romatoloji Ünitesi poliklinik başvurusu esnasında hastaların demografik bilgileri, hastalık süreci ile ilgili veriler, COVID-19 temas sorgulaması daha önceden oluşturulan formlar kullanılarak toplandı. Laboratuvar sonuçları hastane kayıt sisteminden tarandı.

Çalışma materyali üç kısımdan oluşmaktaydı. Birinci bölümde araştırmacılar tarafından oluşturulan tanımlayıcı bilgi formu, ikinci kısımda COVID-19 temas ve semptom sorgulamasını amaçlayan anket formu, üçüncü kısımda ise periferik kan örneklerinden Anti-SARS-CoV-2 antikor çalışılması yer almaktaydı. Hasta seçimi mevcut hastalığın aktif olması ya da kontrol altında olmasına bakılmaksızın, poliklinik başvuru sırasına göre belirlendi.

Tanımlayıcı bilgi formunda hastalara ait demografik ve antropometrik özellikler (Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI)) ve eşlik eden komorbid hastalıkların (obezite, hipertansiyon (HT), DM, kronik böbrek hastalığı (KBH), immun yetmezlik gibi) varlığı anket formu kullanılarak sorgulandı. Primer romatizmal hastalığa yönelik ayrıntılı öykü, medikal tedavi ajanlarının dozu ve kullanım süreleri, hastalık aktivite skorları ve genetik mutasyon varlığı kaydedildi. Araştırılan hastalarda hastalık tanısı, tanı tarihi, indüksiyon tedavisi uygulanıp uygulanmadığı, MEFV gen mutasyon varlığı, genetik diğer mutasyonların varlığı anket formuna eklendi. Hastalık aktivitesi poliklinik ziyareti esnasında aynı hekim tarafından değerlendirildi. Tanı anındaki hastalık aktivite skoru ise yine aynı hekim tarafından hasta hikayesi sorgulanarak ve hastane kayıt sistemi taranarak belirlendi. Hastalık aktivite skorunun belirlenmesinde objektif değerlendirme yapılabilmesi açısından uluslararası kabul görmüş skorlama sistemleri kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen grupta sık görülen hastalıklardan biri olan JIA için JADAS skorlaması, SLE tanılı hastalar için SLEDAI skorlaması ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar içinse AIDAI skorlama sistemi kullanıldı (118–121). Hastaların kullanmakta olduğu medikal tedaviler, tedaviye başlama tarihi, doz revizyonu yapıldıysa revizyon tarihi sorgulandı. Özgeçmiş sorgulamasında aşı verilerine (BCG, MMR, influenza aşısı..) ulaşıldı, geçirilen ortalama yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı ve profilaktik antibiyotik kullanım durumu sorgulandı. Ayrıca hastaların laboratuvar izleminde tam kan sayımı, inflamatuvar belirteçlerden CRP ve sedimentasyon hızı, varsa kompleman proteini olan C3 ve C4 düzeyi, Ig G düzeyi, HLA B27 ve HLA B51 pozitifliği, ANA ve Antids DNA durumu hastane kayıt sisteminden tarandı.

COVID-19 temas ve semptom sorgulamasında ise son 6 ay içinde SARS-CoV-2 ile karşılaşma durumuna yönelik ayrıntılı semptom ve temas sorgulaması

yapıldı: Ateş (süresi, niteliği..), öksürük, solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü, halsizlik, kırgınlık, artralji, myalji, baş ağrısı, anosmi, tat bozukluğu, ishal, kusma semptomlarından herhangi birinin varlığı araştırıldı. Birinci derece akraba, aynı ev içerisinde yaşayan bireylerde veya yakın komşularda COVID-19 geçirme öyküsünün olup olmadığı, yaşadığı yer (kent, kırsal, coğrafi bölge..), pandemi döneminde seyahat öyküsü T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen tarama formları aracılığı ile sorgulandı. Pandemi döneminde rutin poliklinik kontrolü yapıp yapılmadığı, acil servis başvuru durumu, ilaç temininde problem yaşanıp yaşanmadığı, medikal tedavilerde erteleme yapıp yapılmadığı, eğer yapıldıysa hangi ilaca hangi süre ara verildiği not edildi (Ek-2).

Çalışmanın son kısmında ise antikor seviyesini belirlemek için çalışmaya katılmaya gönüllü olgulardan 3 ml periferik venöz kan örneği serum tüpüne alındı.

Hastalara sadece tetkik kapsamında ve rutin poliklinik takipleri sırasında müdahalede bulunulmuş olup, hastalığın seyrini kötüleştirecek ya da hastaya zarar verecek bir girişim yapılmadı. Çalışmaya dahil edilen çocukların tamamına ve ailelerine bilgilendirme ve gönüllü rıza formları okutularak imzaları alındı (Ek-3).

### **3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi**

Olguların periferik kan örneklerindeki antikor varlığının tanımlanması Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri eşliğinde SBAUM altyapısı kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların anti-SARS-CoV-2 antikorlarının ELISA yöntemi ile araştırılması planlandı. Hastaların serum/plazma örnekleri ayrılarak, test çalışma zamanına kadar -20 °C'de saklandı. Bu örneklerde, antijen olarak SARS-CoV-2 spike proteini S1 domaininin kullanıldığı mikro ELISA kiti ile anti-SARS-CoV-2 antikorları (IgG ve IgA) araştırıldı. Test üretici firmanın (Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, Italy) önerileri doğrultusunda çalışıldı ve sonuçları değerlendirildi.

### **3.3. SARS-CoV-2'ye özgü IgG ve IgA testinin performans değerlendirmesi**

Çalışmada kullanılan anti-SARS-CoV-2 testi serum örneğinde immunglobulin sınıfı IgA ve IgG'nin yarı kantitatif in vitro belirlenmesini sağlayan bir ELISA testidir. Her bir kit, SARS-CoV-2'nin yapısal rekombinant proteini ile kaplanmış mikropiplaklardan oluşur. Seyreltilmiş hasta numunelerinin inkübasyonu sonucu eğer test pozitifse spesifik antikorlar antijenlere bağlanacaktır ve antijen-antikor kompleksi oluşacaktır. Bağlanan antikorları saptamak için, spektrofotometrik bir reaksiyonu katalize eden enzim konjugatları (anti Ig A ve anti Ig G) kullanılır. Sonuçlar yarı kantitatif olarak hasta numunesinin reaksiyon oranının hesaplanmasıyla değerlendirilir ( $<0,9$  negatif;  $\geq 0,9$  ile  $<1,1$  greyzone;  $1,1 - 2,0$  düşük pozitif;  $>2,0$  pozitif olmak üzere) (122). COVID-19 serolojilerine ait elde edilen antikor titreleri firma tarafından önerilen aralıklara göre gruplandırıldı. Sağlıklı gruba ait SARS-CoV-2 antikor düzeylerinin normal değerleri belirlenmediği için ortalama değerler çalışmada kullanılmadı.

SARS-CoV-2'ye özgü IgG ve IgA testinin performans değerlendirmesi için İspanya'nın Madrid kentinde SARS-CoV-2'ye maruz kalan sağlık çalışanları retrospektif olarak incelenmiş, Dia.Pro (Diagnostic Bioprobes, Sesto San Giovanni, İtalya) marka seroloji testinde hassasiyetin yüksek olduğu saptanmıştır (123). İtalya'da 92 COVID-19 tanılı hasta ve 44 negatif kontrol grubunun IgG, IgA ve IgM serolojileri çalışılmıştır. Özgüllük IgA ve IgG için %94, duyarlılık ise IgA için %90, IgG için %98 olarak raporlanmıştır (51). Yine İtalya'da 60 SARS-CoV-2 negatif serum örneği ve 80 COVID-19 tanılı hasta serum örneği dahil edilerek yapılan çalışmada Dia.Pro ELISA testi spesifitesi %100 olarak sonuçlanmıştır. Aynı çalışmada PCR pozitifliğinden sonraki ilk 7 gün spesifite %56.3 bulunurken, 8-14. Günler arası %85.7, 14 gün sonrası alınan örneklerde ise %97.6 olarak değerlendirilmiştir (124). Ülkemizde 360 hasta ile yapılan bir araştırmada, 180 hastanın antikor düzeyi semptom başlangıcından itibaren ilk üç hafta içinde çalışmaya alınmış, diğer 180 hasta ise semptom başlangıcından üçüncü hafta ve sonrasında olacak şekilde çalışma grubuna dahil edilmiştir. Çalışmamızda

kullanılan Dia.Pro SARS-CoV-2 IgG testinin duyarlılığı %86.1, özgüllüğü %98.9 olarak bulunmuştur (125).

### **3.4. İstatistik Analiz**

Çalışmamızın örneklem grubunu tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma, ortanca gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamasının farkı ‘‘Student t testi’’, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, iki grup için ‘‘ Mann-Whitney U’’ ve ikiden fazla grup için ‘‘Kruskall Wallis’’ testleri kullanıldı.

Kategorik veriler ise ‘‘ki-kare anlamlılık testi’’ ya da ‘‘Fisher’s Exact test’’ ile incelendi. Sonuçlar %95’lik anlamlılık düzeyi ya da 0.05 hata payı kullanılarak değerlendirildi.

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ver.24 paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda Eylül 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı ve Çocuk Romatoloji Ünitesinde romatolojik hastalık tanısı ile takip edilen 170 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi; bu hastaların SARS CoV-2 ile temas varlığı, anti-SARS-CoV-2 Ig G ve Ig A düzeyi ile değerlendirildi.

##### 4.1. Demografik ve antropometrik veriler

Hastaların 78'i erkek (%45.9), 92'si kız (%54.1) idi. Hastalarımızın yaş ortalaması  $12.16 \pm 4.18$  yıldır. Ortanca tanı yaşının 7.59 (IQR 4.33-11.30) yıl ve ortanca tanı sonrası izlem süresinin 3.24 (IQR 1.87-5.99) yıl olduğu görüldü (Tablo 4.1.1.). Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların ortalama boyu  $144.13 \pm 24.69$  cm, ortalama kilosu  $43.97 \pm 20.69$  kg ve ortalama vücut kitle indeksi (VKI)  $20.56 \pm 4.75$  idi.

Hastalar COVID-19 hastalığı için risk faktörleri kabul edilen komorbid hastalık açısından sorgulandı, en sık eşlik eden komorbid durumun hipertansiyon (%9.4) ve kronik böbrek hastalığı (%5.3) olduğu saptandı (Tablo 4.1.1.). Hastaların aşı öyküsü incelendiğinde KKK aşı oranı %67.6, pnömokok aşı oranı %47.1 olarak bulundu. Hastaların yalnızca 1 tanesi (%0.6) son bir yıl içerisinde mevsimsel grip aşısı olduğunu belirtti. Hasta grubunun yıllık ortalama üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı 1 idi ve profilaktik antibiyotik kullanmakta olan hasta bulunmamaktaydı.

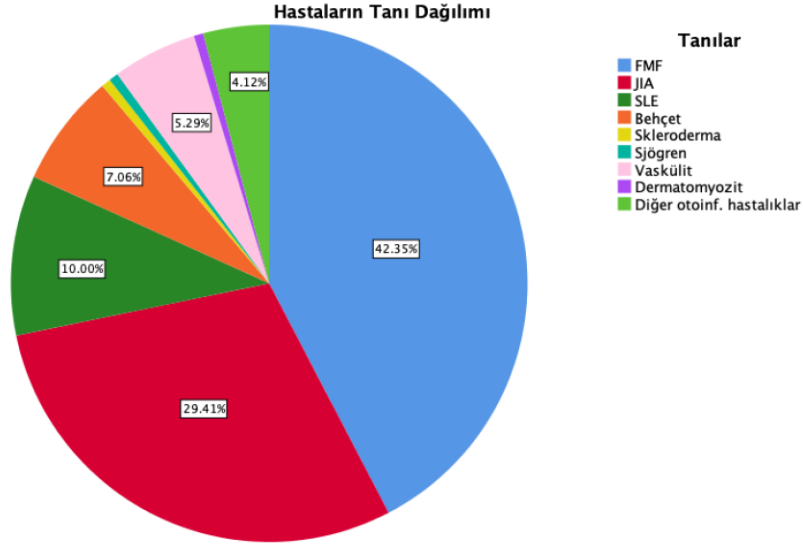
**Tablo 4.1.1** Hasta grubunun demografik özellikleri

| Demografik Özellik        | Hasta                 |
|---------------------------|-----------------------|
| Ortalama yaş (yıl)        | 12.16±4.18            |
| Cinsiyet (K/E)            | 92 (%54.1)/78 (%45.9) |
| Ortanca tanı yaşı (yıl)   | 7.59 (IQR 4.33-11.30) |
| Ortanca izlem süresi      | 3.24 (IQR 1.87-5.99)  |
| Eşlik eden komorbidite    |                       |
| Obezite                   | 8 (%4.7)              |
| Hipertansiyon             | 16 (%9.4)             |
| Kronik böbrek hastalığı   | 9 (%5.3)              |
| İmmun yetmezlik           | 4 (%2.4)              |
| Primer akciğer hastalığı  | 1 (%0.6)              |
| Konjenital kalp hastalığı | 1 (%0.6)              |
| Yaşadığı yer              |                       |
| Kent                      | 117 (%68.8)           |
| Kırsal                    | 53 (%31.2)            |
| Aşı öyküsü                |                       |
| KKK                       | 115 (%67.6)           |
| Pnömonokok                | 80 (%47.1)            |
| İnfluenza                 | 1 (%0.6)              |

#### 4.2. Primer hastalığa yönelik özellikler

Hastaların primer romatolojik tanılarına göre dağılımı incelendiğinde 72'si FMF (%42.4), 50'si JIA (%29.4), 17'si SLE (%10.0), 12'si Behçet hastalığı (%7.1), 1'i skleroderma (%0.6), 1'i sjögren sendromu (%0.6), 9'u vaskülit (%5.3), 1'i dermatomyozit (%0.6) ve 7 tanesi diğer otoinflamatuvar hastalıklar (%4.1) tanısı ile izlenmekteydi (Grafik 4.2.1). Diğer otoinflamatuvar hastalıklar grubunda 3 Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), 2 Kronik rekürren multifokal osteomyelit (CRMO) ve 2 Tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 50 JIA hastasının 22'si

oligoartiküler (%12.9), 4'ü poliartiküler (%2.4), 14'ü sistemik (%8.2), 8'i entezit ilişkili artrit (%4.7) ve 2'si psöriatik artrit (%1.2) alt grubuna aitti.



**Grafik 4.2.1:** Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı dağılımı

MEFV mutasyon dağılımı incelendiğinde hastaların %16.5'unda homozigot mutasyon, %25.3'ünde heterozigot mutasyon, %7.1'inde ise birleşik heterozigot mutasyon bulunmaktaydı (Tablo 4.2.2.).

**Tablo 4.2.2** Hasta grubunun MEFV mutasyon dağılımı

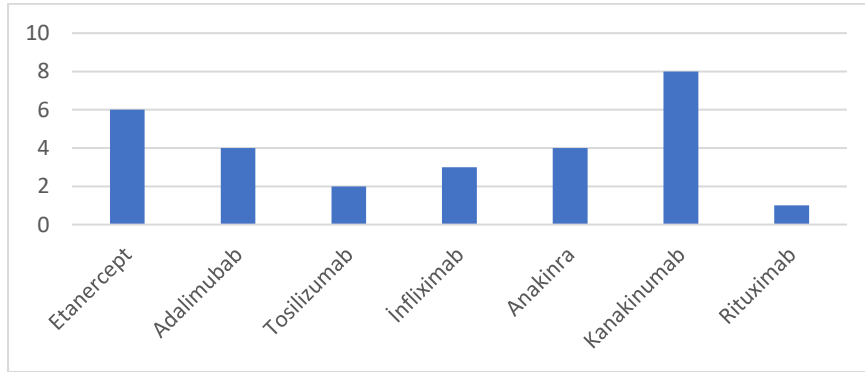
| MEFV mutasyonu       | Hasta      |
|----------------------|------------|
| Homozigot            | 28 (%16.5) |
| Heterozigot          | 43 (%25.3) |
| Birleşik heterozigot | 12 (%7.1)  |
| Mutasyon yok         | 48 (%28.2) |
| Bakılmadı            | 39 (%22.9) |

Çalışmamıza dahil edilen FMF hastalarının tanı anındaki aktivite skoru AIDAI skoru ile değerlendirildi ve ortalama AIDAI skoru 4 (aktif olmayan hastalık) (min-maks: 2-8) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edildiği dönemde hesaplanan ortalama hastalık aktivite skoru 0'dı (aktif olmayan hastalık). JIA tanılı hastaların JADAS skorlaması kullanılarak tanı anındaki aktivite skoru ortalama 18.44±6.93

(orta düzeyde aktivite) bulundu, yine aynı hasta grubunun son kontrol başvurusunda ortalama aktivite skoru ise 3 (IQR 1-6) (düşük aktivite) olarak saptandı. SLE tanılı hastalar SLEDAI skorlaması ile değerlendirildiğinde tanı anındaki aktivite skoru ortalama  $12.52 \pm 6.17$  (yüksek düzeyde aktivite), son kontrol başvurusundaki ortalama aktivite skoru ise 3 (IQR 2-10.5) (hafif düzeyde aktivite) olarak bulundu.

Hastalarımızdaki otoantikor varlığı araştırıldı; 42'sinde (%24.7) ANA pozitif ve 4'ünde (%2.4) anti-ds DNA pozitif olduğu gözlemlendi. Ayrıca 5 hasta (%2.9) HLA B27 pozitif ve 18 hasta (%10.6) HLA B51 pozitif. Hastaların yalnızca 50 tanesinin son 6 ay içerisinde immünglobulin G (IgG) düzeyine bakılmıştı; yaşına göre düşük immünglobulin düzeyine sahip hasta yoktu (min 678-max 2594 g/L).

Çalışma grubumuzdaki hastaların 73 tanesine (%42.9) tanı anında indüksiyon tedavisi uygulanmıştı. Güncel kullanılan tedavilerin dağılımı incelendiğinde ise hastaların 101'inin (%59.4) kolşisin, 49'unun (%28.8) hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD), 25'sinin (%14.7) steroid ve 28'unun (%16.5) biyolojik ajan kullanmakta olduğu görüldü. Kullanılan ortalama steroid dozu 7.75 mg (min 2 mg-maks 32 mg) idi. Biyolojik ajanların dağılımı grafik 4.2.2.'de sunulmuştur.



**Grafik 4.2.2:** Çalışma grubundaki hastaların kullanmakta olduğu biyolojik ajanların dağılımı

#### 4.3. COVID-19 hastalığına yönelik temas ve semptom dağılımı

Hastalar son 6 aylık periyotta COVID-19 ile ilişkili olabilecek semptomlar açısından sorgulandı; en sık karşılaşılan semptomların halsizlik (%22.9) ve eklem ağrısı (%19.4) olduğu saptandı (Tablo 4.3.1.).

**Tablo 4.3.1.** Hasta grubunun COVID-19 ile ilişkili olabilecek semptom dağılımı

| Semptom           | Hasta      |
|-------------------|------------|
| Ateş              | 5 (%2.9)   |
| Öksürük           | 7 (%4.1)   |
| Solunum sıkıntısı | 4 (%2.4)   |
| Yutma güçlüğü     | 1 (%0.6)   |
| Halsizlik         | 39 (%22.9) |
| Eklem ağrısı      | 33 (%19.4) |
| Baş ağrısı        | 17 (%10.0) |
| Burun akıntısı    | 4 (%2.4)   |
| Anosmi            | 1 (%0.6)   |
| Tat bozukluğu     | 1 (%0.6)   |
| Döküntü           | 7 (%4.1)   |
| İshal             | 2 (%1.2)   |
| Kusma             | 4 (%2.4)   |

COVID-19 pandemisine yönelik farkındalığı saptamak için yöneltilen sorular neticesinde çalışma grubunun %92.9'unun izolasyon kurallarına dikkat ettiği öğrenildi ancak hastaların %40.6'sında seyahat öyküsü varlığı, %41.8'inde toplu taşıma kullanımı, %8.8'inde tatil amaçlı otel veya benzeri alanların kullanıldığı ve %18.2'sinin düğün veya benzeri organizasyonlara katıldığı gözlemlendi. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalarımızın 21'inde (%12.4) aynı hane içerisinde COVID-19 tanılı birey mevcuttu. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 temaslı ve yakın temaslı sınıflandırılmasında önerilen sorular tüm hastalara yönlendirildi (Tablo 4.3.2). Çalışmaya katılan hastaların 21'inin (%12.4) COVID-19 tanılı birey ile temaslı olduğu, 38'inin (%22.4) ise yakın temaslı olduğu saptandı.

**Tablo 4.3.2** Hasta grubunun COVID-19'a yönelik temas sorgulaması

| <b>Değişken (n:170)</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Yok (%)</b>  | <b>Var (%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| Aynı hane içerisinde COVID-19 tanısı alan birey varlığı                                                                                                                                                                    | 149<br>(%87.6)  | 21<br>(%12.4)  |
| Aynı hane içerisinde pandemi döneminde solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatan birey varlığı                                                                                                                          | 170<br>(%100.0) | 0<br>(%0.0)    |
| Aynı hane içerisinde ateşi ve öksürüğü olan ya da ateşli veya ateşsiz solunum sıkıntısı şikâyeti olan birey varlığı                                                                                                        | 169<br>(%99.4)  | 1<br>(%0.6)    |
| Kesin veya olası bir vakaya yönelik koruyucu önlemleri almadan doğrudan bakım sağlayan COVID-19 ile enfekte sağlık çalışanları ile çalışma veya COVID-19 ile enfekte hasta ziyareti gibi sağlık merkezi ilişkili maruziyet | 168<br>(%98.8)  | 2<br>(%1.2)    |
| COVID-19 hastası ile aynı sınıfı paylaşma                                                                                                                                                                                  | 167<br>(%98.2)  | 3<br>(%1.8)    |
| COVID-19 hastası ile yurttan veya otelde aynı odayı paylaşma                                                                                                                                                               | 167<br>(%98.2)  | 3<br>(%1.8)    |
| COVID-19 hastası ile direk temas                                                                                                                                                                                           | 159<br>(%93.5)  | 11<br>(%6.5)   |
| COVID-19 hastasının salgıları ile korumasız temas                                                                                                                                                                          | 160<br>(%94.1)  | 10<br>(%5.9)   |
| COVID-19 hastası ile 1 metreden daha yakın mesafede 15 dakikadan uzun süreyle yüz yüze kalma                                                                                                                               | 148<br>(%87.1)  | 22<br>(%12.9)  |
| COVID-19 hastasıyla aynı kapalı ortamda 1 metreden yakın ve 15 dakika veya uzun süre bir arada kalma                                                                                                                       | 160<br>(%94.1)  | 10<br>(%5.9)   |
| COVID-19 hastası ile aynı uçakta seyahat                                                                                                                                                                                   | 169<br>(%99.4)  | 1<br>(%0.6)    |
| COVID-19 hastası ile aynı evde yaşama                                                                                                                                                                                      | 162<br>(%95.3)  | 8<br>(4.7)     |
| COVID-19 hastası ile aynı ofiste çalışma                                                                                                                                                                                   | 166<br>(%97.6)  | 4<br>(%2.4)    |

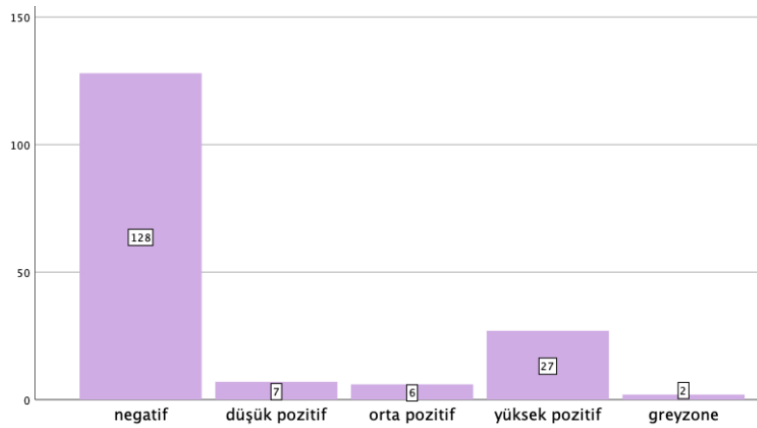
Pandemi döneminde COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilerek SARS-CoV-2 etkeni için PCR yöntemi ile araştırma yapılan 32 (%18.9) hasta olduğu saptandı. Hastalarımızın yalnızca 4 (%2.4) tanesi SARS-CoV-2 etkeni için pozitif PCR sonucuna sahipti. Bu 4 hastadan ilki 17 yaşında SLE tanısı ile izlenmekte olan ve mevcut hastalığının aktivasyonu nedeniyle yatırılarak tedavi gören kız hastaydı.

Yatışının 28. gününde tarama amaçlı yapılan sürüntü örneğinde virüs izole edildi; hasta nazal oksijen ile izlendi ve klinik remisyon ile taburcu edildi. Bir diğer hasta 13 yaşında FMF tanısı ile izlenmekte olan erkek hastaydı, aile içi temas sonrası halsizlik yakınması ile başvurusunda SARS-CoV-2 sonucu pozitif olarak sonuçlandı, hasta kolşisin kullanımına devam etti, izlemi evde sürdürüldü ve izolasyon süreci sonunda klinik olarak kür sağlandı. Diğer SARS-CoV-2 sürüntü sonucu pozitif olan hasta 9 yaşında erkek hastaydı ve FMF tanısı ile izlenmekteydi, aile içi temas sonrası kontrol amacıyla PCR örneği vermişti; hastada herhangi bir semptom bulunmamaktaydı. Klinik izolasyon sürecini evde tamamlayan hastada, iki hafta sonunda alınan SARS-CoV-2 sonucu negatif sonuçlanarak tam iyileşme sağlandı. Son hasta ise 18 yaşında Takayasu arteriti ile izlenmekte olan kız hastaydı ve biyolojik ajan kullanmaktaydı (infliximab). Öksürük ve baş ağrısı şikayeti ile acil servis başvurusunda SARS-CoV-2 sonucu pozitif olarak sonuçlandı, biyolojik ajan kullanmakta olduğu için takip amaçlı yatırıldı ancak nazal oksijen ihtiyacı olmadı, 1 haftanın sonunda tam kür ile taburcu edildi.

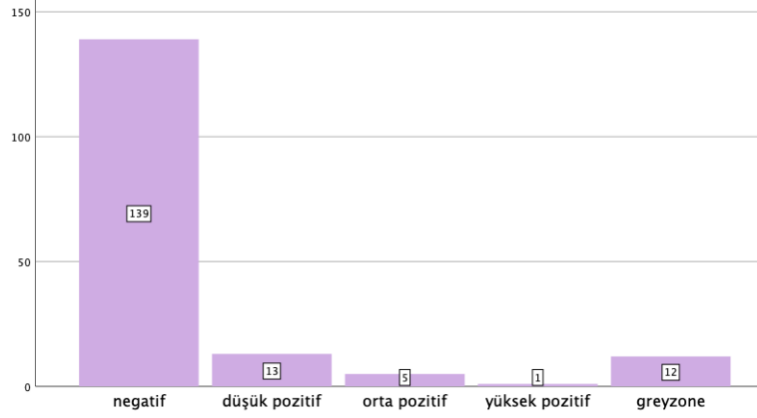
#### 4.4. COVID-19 seroloji sonuçları ve gruplar arasındaki dağılımı

Hastaların 40 tanesi (%23.5) Anti-SARS-CoV-2 Ig G antikoru için, 19 tanesi (%11.1) ise Anti-SARS-CoV-2 Ig A antikoru için pozitif sonuca sahipti.

**Grafik 4.4.1:** Çalışmaya dahil edilen hastaların Anti-SARS-CoV-2 IgG antikor sonucu



**Grafik 4.4.2:** Çalışmaya dahil edilen hastaların Anti-SARS-CoV-2 IgA antikor sonucu



Anti-SARS-CoV-2 Ig G seropozitif ve seronegatif hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, tanı yaşı, izlem süresi ve primer hastalık tanı dağılımının benzer olduğu görüldü (Tablo 4.4.1). Ig G seropozitif JIA hastalarının 5'i (%12.5) oligoartiküler, 5'i (%12.5) sistemik, biri de (%2.5) entezit ilişkili artrit alt grubunda yer almaktaydı. FMF tanılı hastalarda MEFV mutasyonu taşıyan hastaların Ig G antikor varlığı taşımayanlar ile benzerdi ( $p=0.991$ ). Kolşisin veya biyolojik ajan kullanımı ile antikor varlığı arasında ilişki gözlenmedi ( $p$  sırasıyla 0.396 ve 0.505). Ig G pozitif hasta oranı steroid kullanımı olan hastalarda daha düşük gözlenmekle birlikte bu fark anlamlı saptanmadı ( %32.0'e karşı %68.0,  $p=0.202$ ). Seropozitif hastaların medikal tedavileri incelendiğinde 24'ünün (%60) kolşisin, 12'sinin (%30) DMARD, 9'unun (%22.5) steroid, 7'sinin (%17.5) biyolojik tedavi kullanmakta olduğu görüldü. Ig G seropozitif ve seronegatif hastaların kan sayımı incelendiğinde ise lökosit ve lenfosit sayılarının benzer dağılım gösterdiği görüldü (Ig G pozitif grupta ortalama lenfosit sayısı  $2846.00 \pm 1251.57$ , Ig G negatif grupta ise ortalama lenfosit sayısı  $2900.69 \pm 1212.31$  olup,  $p=0.660$  saptanmıştır).



**Tablo 4.4.1** SARS-CoV-2 Ig G seropozitif ve seronegatif hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

| Değişkenler                                    | Ig G seronegatif hastalar (n=130) | Ig G seropozitif hastalar (n=40) | p     |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------|
| Yaş (yıl)                                      | 11.96±4.19                        | 12.80±4.14                       | 0.528 |
| Cinsiyet (%)                                   |                                   |                                  | 0.150 |
| Kız                                            | 67 (%72.8)                        | 25 (%27.2)                       |       |
| Erkek                                          | 63 (%80.8)                        | 15 (%19.2)                       |       |
| Tanı yaşı (yıl)                                | 7.56±4.03                         | 8.69±4.75                        | 0.195 |
| İzlem süresi (yıl)                             | 4.39±3.27                         | 4.11±3.19                        | 0.891 |
| Tanı (%)                                       |                                   |                                  | 0.166 |
| -FMF ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar      | 62 (%78.5)                        | 17 (%21.5)                       |       |
| - Juvenil idiyopatik artrit                    | 39 (%78.0)                        | 11 (%22.0)                       |       |
| - SLE ve diğer otoantikor ilişkili hastalıklar | 16 (%80.0)                        | 4 (%20.0)                        |       |
| - Behçet hastalığı                             | 8 (%66.7)                         | 4 (%33.3)                        |       |
| - Vaskülitler                                  | 5 (%55.6)                         | 4 (%44.4)                        |       |
| MEFV mutasyonu                                 |                                   |                                  | 0.991 |
| - Homozigot                                    | 30 (%75.0)                        | 10 (%25.0)                       |       |
| - Heterozigot                                  | 33 (%76.7)                        | 10 (%23.3)                       |       |
| - Mutasyon saptanmayan                         | 36 (%75.0)                        | 12 (%25.0)                       |       |
| BMI                                            | 20.66±4.85                        | 20.22±4.46                       | 0.138 |
| Yıllık ÜSYE geçirme sayısı                     | 1.52±0.68                         | 1.55±0.50                        | 0.020 |
| Kolşisin kullanımı                             |                                   |                                  | 0.396 |
| Var                                            | 76 (%75.2)                        | 25 (%24.8)                       |       |
| Yok                                            | 54 (%78.2)                        | 15 (%21.7)                       |       |
| Ortalama kolşisin dozu                         | 1.09±0.44                         | 1.13±0.42                        | 0.842 |
| DMARD kullanımı                                |                                   |                                  | 0.499 |
| Var                                            | 37 (%75.5)                        | 12 (%24.5)                       |       |
| Yok                                            | 93 (%76.9)                        | 28 (%23.1)                       |       |
| Steroid kullanımı                              |                                   |                                  | 0.202 |
| Var                                            | 17 (%68.0)                        | 8 (%32.0)                        |       |
| Yok                                            | 113 (%77.9)                       | 32 (%22.1)                       |       |
| Ortalama steroid dozu                          | 10.50±8.91                        | 14.71±11.95                      | 0.333 |
| Biyolojik ajan kullanımı                       |                                   |                                  | 0.505 |
| Var                                            | 21 (%75.0)                        | 7(%25.0)                         |       |
| Yok                                            | 109 (%76.8)                       | 33(%23.2)                        |       |

Hasta grubumuzdaki MEFV mutasyon alt tipi ile Anti-SARS-CoV-2 Ig G seropozitivite ilişkisi incelendi. En sık görülen mutasyonlar M694V (n=37), E148Q (n=12) ve V726A (n=6) olarak saptandı. M694V mutasyonu taşıyanlarda %32.4, E148Q mutasyonu taşıyanlarda %8.3, V726A mutasyonu taşıyanlarda %16.4 oranında SARS-CoV-2 Ig G seropozitivitesi mevcuttu. Gruplar arasında dağılım istatistiksel olarak benzerdi (p=0.218). M694V mutasyonu olan hastaların seropozitivite oranları diğer gruplara kıyasla sayıca fazla olduğu için M694V mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastaların SARS-CoV-2 Ig G ve SARS-CoV-2 Ig A seropozitiviteleri karşılaştırıldı. İki grup arasında seropozitivite oranları benzer dağılım göstermekteydi (Tablo 4.4.2).

**Tablo 4.4.2** M694V mutasyon varlığının SARS-CoV-2 antikor pozitifliği ile ilişkisi

|                                            | IgA seropozitif hastalar | p     | IgG seropozitif hastalar | p     |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| M694V mutasyonu taşıyan bireyler (n=37)    | 6 (%16.2)                | 0.374 | 12 (%32.4)               | 0.188 |
| M694V mutasyonu taşımayan bireyler (n=133) | 13 (%9.8)                |       | 28 (%21.1)               |       |

SARS-CoV-2 Ig A seropozitifliği hastalarımızın %11.2'sinde (n=19) saptandı. Demografik özelliklerin ve izlem sürelerinin seropozitif ve seronegatif grup arasında benzer olduğu gözlemlendi (Tablo 4.1.6.). Ancak tanı dağılımına bakıldığında özellikle FMF tanısı ile izlenen hastalardaki seropozitivite oranlarının diğer tanılara göre daha düşük olduğu saptandı (p=0.022). Buna karşın MEFV mutasyon varlığı ile Ig A yanıtı arasında anlamlı fark gözlenmedi (p=0.777). Kolşisin, DMARD, steroid ve biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan hastalar arasında Ig A seropozitivite oranları benzerdi. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da biyolojik ajan kullanımı olan hastaların seropozitivite oranlarının kullanmayanlara göre yüksek olması dikkat çekiciydi (%21.4'e karşı %9.2, p=0.067).

**Tablo 4.4.3** SARS-CoV-2 Ig A seropozitif ve seronegatif hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

| Değişkenler                                    | Ig A seronegatif hastalar (n=130) | Ig A seropozitif hastalar (n=40) | p     |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------|
| Yaş (yıl)                                      | 12.15±4.16                        | 12.25±4.44                       | 0.883 |
| Cinsiyet (%)                                   |                                   |                                  | 0.460 |
| Kız                                            | 81 (%88.0)                        | 11 (%12.0)                       |       |
| Erkek                                          | 70 (%89.7)                        | 8 (%10.3)                        |       |
| Tanı yaşı (yıl)                                | 7.83±4.25                         | 7.79±4.08                        | 0.671 |
| İzlem süresi (yıl)                             | 4.31±3.22                         | 4.45±3.53                        | 0.459 |
| Tanı (%)                                       |                                   |                                  | 0.022 |
| -FMF ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar      | 75 (%94.9)                        | 4 (%5.1)                         |       |
| - Juvenil idiyopatik artrit                    | 43 (%86.0)                        | 7 (%14.0)                        |       |
| - SLE ve diğer otoantikor ilişkili hastalıklar | 16 (%80.0)                        | 4 (%20.0)                        |       |
| - Behçet hastalığı                             | 10 (%83.3)                        | 2 (%16.7)                        |       |
| - Vaskülitler                                  | 7 (%77.8)                         | 2 (%22.2)                        |       |
| MEFV mutasyonu                                 |                                   |                                  | 0.777 |
| - Homozigot                                    | 35 (%87.5)                        | 5 (%12.5)                        |       |
| - Heterozigot                                  | 40 (%93.0)                        | 3 (%7.0)                         |       |
| - Mutasyon saptanmayan                         | 43 (%89.6)                        | 5 (%10.4)                        |       |
| BMI                                            | 20.53±4.72                        | 20.81±5.14                       | 0.874 |
| Yıllık ÜSYE geçirme sayısı                     | 1.54±0.65                         | 1.42±0.60                        | 0.554 |
| Kolşisin kullanımı                             |                                   |                                  | 0.345 |
| Var                                            | 91 (%90.1)                        | 10 (%9.9)                        |       |
| Yok                                            | 60 (%87.0)                        | 9 (%13.0)                        |       |
| Ortalama kolşisin dozu                         | 1.09±0.43                         | 1.20±0.53                        | 0.216 |
| DMARD kullanımı                                |                                   |                                  | 0.284 |
| Var                                            | 42 (%85.7)                        | 7 (%14.3)                        |       |
| Yok                                            | 109( %90.1)                       | 12 (%9.9)                        |       |
| Steroid kullanımı                              |                                   |                                  | 0.297 |
| Var                                            | 21 (%84.0)                        | 4 (%16.0)                        |       |
| Yok                                            | 130 (%89.7)                       | 15 (%10.3)                       |       |
| Ortalama steroid dozu                          | 11.64±9.33                        | 12.33±15.37                      | 0.200 |
| Biyolojik ajan kullanımı                       |                                   |                                  | 0.067 |
| Var                                            | 22 (%78.6)                        | 6 (%21.4)                        |       |
| Yok                                            | 129 (%90.8)                       | 13 (%9.2)                        |       |

Ig A ve Ig G seropozitifliği temas öyküsü ve yakın temas öyküsü pozitif olan hastalarda daha yüksek oranda gözlenmekle beraber bu fark anlamlı saptanmadı (Tablo 4.4.3). Son 6 ayda COVID-19'a yönelik semptomların varlığı ile seropozitivite oranları karşılaştırıldığında, Ig A ve Ig G antikor varlığının semptomu olan ve olmayan hastalar arasında benzer olduğu gözlemlendi. Birinci derece akraba veya aynı ev içerisinde COVID-19 tanılı birey bulunan hastaların Ig A seropozitiflik oranı %21.1 iken Ig G için bu oran %25.0 bulundu. COVID-19 şüphesi ile nazofarengeal örnekten PCR testi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında Ig A ve Ig G yanıtı benzerdi (p sırasıyla 0.760 ve 0.320).

**Tablo 4.4.4 SARS-CoV-2 Ig A ve Ig G seropozitif ve seronegatif hastaların temas öyküsü ve semptomlarının karşılaştırılması**

|                                                                         | IgA<br>seronegatif<br>hastalar | IgA<br>seropozitif<br>hastalar | p     | IgG<br>seronegatif<br>hastalar | IgG<br>seropozitif<br>hastalar | p     |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| Temas öyküsü<br>varlığı                                                 | %11.9                          | %15.8                          | 0.709 | %11.5                          | %15.0                          | 0.586 |
| Yakın temas<br>öyküsü varlığı                                           | %20.5                          | %36.8                          | 0.098 | %19.2                          | %32.5                          | 0.086 |
| Ateş<br>varlığı                                                         | %2.6                           | %5.3                           | 0.451 | %1.5                           | %7.5                           | 0.086 |
| Öksürük<br>varlığı                                                      | %4.0                           | %5.3                           | 0.571 | %4.6                           | %2.5                           | 0.479 |
| Solunum<br>sıkıntısı varlığı                                            | %2.6                           | %0.0                           | 1.000 | %3.1                           | %0.0                           | 0.574 |
| Tat bozukluğu<br>varlığı                                                | %0.7                           | %0.0                           | 1.000 | %0.0                           | %2.5                           | 0.235 |
| Anosmi varlığı                                                          | %0.7                           | %0.0                           | 1.000 | %0.0                           | %2.5                           | 0.235 |
| Birinci derece<br>akraba ve ev<br>içinde COVID<br>tanısı almış<br>birey | %18.5                          | %21.1                          | 0.760 | %16.9                          | %25.0                          | 0.256 |
| Nazofarengeal<br>sürüntüden<br>viral PCR testi<br>yapılanlar            | %18.5                          | %21.1                          | 0.760 | %17.7                          | %22.5                          | 0.320 |

SARS CoV-2 PCR analizi yapılan 32 hasta arasında %28.1'i IgG antikoru taşımaktaydı. Bu hastalardan PCR pozitifliği saptanan 4 hastadan 3'ünde (%75.0) IgG pozitif iken PCR sonucu negatif olan hastaların %21.4'ünün IgG yanıtı mevcuttu (Tablo 4.4.4). SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan hastalarda IgA seropozitifliği gözlenmedi, buna karşılık PCR negatif hastaların %14.3'ünde IgA antikor pozitifliği mevcuttu.

**Tablo 4.4.5** PCR testi yapılan hastalar arasında SARS-CoV-2 Ig A ve Ig G dağılımı

|                                                     | IgA seronegatif hastalar | IgA seropozitif hastalar | p     | IgG seronegatif hastalar | IgG seropozitif hastalar | p     |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Viral PCR testi sonucu pozitif olan bireyler (n=4)  | 4 (%100)                 | 0 (%0.0)                 | 1.000 | 1 %25.0                  | 3 %75.0                  | 0.057 |
| Viral PCR testi sonucu negatif olan bireyler (n=28) | 24 (%85.7)               | 4 (%14.3)                |       | 22 %78.6                 | 6 %21.4                  |       |

#### 4.5. Romatizmal hastalık tanılı çocukların pandemi sürecinde hastalık yönetimi

Hastaların 148'i (%87.1) pandemi dönemi boyunca rutin poliklinik kontrollerine geldiğini ifade etti. Yalnızca 8 hasta (%4.7) doktoru ile iletişim sorunu yaşadığını, 3 hasta (%1.8) ise kullandığı ilacı temin etmekte zorluk yaşadığını bildirdi. Hastaların 24'ünde (%14.1) pandemi döneminde hastalığa ait aktivasyon bulgusu gözledi, 19 tanesi (%11.2) ise hastalığa ait yeni bir yakınma ortaya çıktığını belirtti. 6 hastanın (%3.5) medikal tedavilerinden bir veya birkaçı doktor kararı ile ertelendi (4 hastanın DMARD grubu, 2 hastanın ise biyolojik ajan olmak üzere).

SARS-CoV-2 Ig G seropozitif hastaların %20.0'nın pandemi sürecinde hastalığına ait yeni bir bulgu ile başvurduğu saptandı (%20.0'a karşı %8.5, p=0.046). Medikal tedavileri ertelenen ve ertelenmeyen hasta grubu ile düzenli doktor kontrollerini yaptıran ve yaptırmayan hastalar arasında Ig G seropozitivite oranları benzerdi (Tablo 4.5.1).

**Tablo 4.5.1** Seropozitif hasta grubunun pandemi dönemine yönelik özellikleri

|                                                                  | IgG seronegatif hastalar | IgG seropozitif hastalar | p     |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Pandemi döneminde hastalığa ait yeni bulgu varlığı               | %8.5                     | %20.0                    | 0.046 |
| Pandemi döneminde kullanmakta olduğu medikal tedaviyi erteleme   | %2.3                     | %7.5                     | 0.143 |
| Pandemi dönemi boyunca rutin poliklinik kontrollerine devam etme | %87.7                    | %85.0                    | 0.417 |

Pandemi süreci boyunca enfekte olma korkusuyla rutin poliklinik kontrollerini aksatan 22 hasta mevcuttu. Bu hastaların %9.1’inde pandemi döneminde hastalığa ait yeni bulgu ortaya çıkmıştı. Rutin poliklinik kontrollerine devam eden 148 hastanın ise %11.5’inde hastalığa ait yeni bir yakınma vardı. İki grup arasında hastalığa ait yeni semptom varlığı ve primer hastalık aktivasyon bulgusu karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla  $p=0.541$  ve  $p=0.623$ ) (Tablo 4.5.2).

**Tablo 4.5.2** Rutin poliklinik kontrollerini aksatan hastalarda görülen yeni semptom ve hastalık aktivasyonu dağılımı

|                                                    | Rutin poliklinik kontrollerini aksatan hastalar | Rutin poliklinik kontrollerine devam eden hastalar | p     |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|
| Pandemi döneminde hastalığa ait yeni bulgu varlığı | %9.1                                            | %11.5                                              | 0.541 |
| Pandemi döneminde hastalığa ait aktivasyon bulgusu | %13.6                                           | %14.2                                              | 0.623 |

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen romatizmal hastalık tanılı çocuk hastalardaki geçirilmiş COVID-19'un sıklığı, COVID-19 ilişkili temas ve semptom varlığı, COVID-19'un primer hastalık tanısı, medikal tedaviler ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi, pandemi dönemine yönelik sorunlar (rutin doktor kontrolüne gelememe, medikal tedaviye erişim zorluğu) değerlendirildi.

Çalışmamızda, romatolojik hastalık tanılı çocuklarda nazofarengeal sürüntü örneği ile tespit edilmiş COVID-19 tanılı hasta oranını %2.4 (n=4) olarak saptadık. Çalışmamıza benzer biçimde İspanya'da yapılan kesitsel bir araştırmada, romatizmal hastalığa sahip 959 hastanın (yetişkin ve çocuk) yalnızca 11'inin SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirdiği tespit edilmiş; sıklığın normal popülasyona benzediği rapor edilmiştir (126). İtalya'da 123 erişkin romatoloji hastasının dahil edildiği bir anket çalışmasında COVID-19 insidansı bölgedeki genel insidansla benzer biçimde %0.81 olarak saptanmıştır (127). Ülkemizde yapılan 439 çocuk romatoloji hastasının dahil edildiği bir çalışmada sadece 1 hastada PCR ile kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu bulunmuştur (128). Kazakistan'dan bildirilen bir raporda, romatizmal hastalık tanılı ve bağışıklık sistemini baskılayan antiromatizmal ilaçlarla tedavi edilen çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu bildirilmemiştir (129). Tüm bu sonuçlar primer hastalıkları ve kullanmakta oldukları tedaviler nedeniyle COVID-19 açısından risk grubunda olduğu düşünülen çocuk romatoloji hastaları için sevindiricidir. Öte yandan İspanya'da yapılan bir çalışmada kronik inflamatuvar hastalığı olan yetişkin hastalarda COVID-19 prevelansı referans popülasyona kıyasla 1.32 kat daha yüksek bulunmuştur, özellikle DMARD kullanan grup artmış COVID-19 riski ile ilişkilendirilmiştir (130). Ancak bu çalışma metodu gereğince, yalnızca acil servise başvurusu ve hastane yatışı olan vakaları incelemiştir. Bu kriter romatoloji hastalarındaki genel prevalansı değerlendirmek için yanlış bir sonuç vermiş olabilir. COVID-19 temaslı çocukların tümünün test edilmediği göz önünde bulundurularak kliniğimizde izlenen çocuk romatoloji hastalarında hastalık insidansının korkulan aksine artmadığını gözlemledik.

Araştırma grubumuzun Anti-SARS-CoV-2 Ig G antikoru seropozitivite oranını %23.5 (n=40), Anti-SARS-CoV-2 Ig A antikoru seropozitivite oranını ise %11.1 (n=19) bulduk. Polonya’da 62 JIA tanılı ve 32 sağlıklı çocuk hastanın karşılaştırıldığı bir seroprevalans çalışmasında Anti-SARS-CoV-2 Ig G pozitifliği %4.8, Anti-SARS-CoV-2 Ig A pozitifliği ise %9.7 olarak bulunmuştur. JIA hastaları ve sağlıklı kontroller arasında seroprevalansın benzer olduğu izlenmiştir (131). Benucci ve arkadaşlarının 295 erişkin romatoloji hastası ile yaptığı çalışmada, hastaların %2.03’ü Anti-SARS-CoV-2 Ig G veya Ig M pozitif olarak bulunmuştur. Seropozitif hastaların %66.7’sinde nazofaringeal sürüntü pozitifliği saptanmıştır (132). Brezilya’da 100 erişkin romatoloji hastasının dahil edildiği bir çalışmada Anti-SARS-CoV-2 Ig G seroprevalansı %14 bulunmuştur, seropozitif grubun ise semptom sorgulamasında %50 oranında asemptomatik olduğu raporlanmıştır (133). Merkezimizde Anti-SARS-CoV-2 antikor pozitifliğinin diğer çalışmalara kıyasla yüksek olduğu görülmektedir. Bu fark sosyo-ekonomik durum, kalabalık yaşam koşulları, devletlerce sosyal izolasyon politikalarının değişiklik göstermesi ve çalışmanın yapıldığı dönemde toplumda gözlenen genel insidans farkları ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın yapılma zamanı olan Eylül 2020 – Mart 2021 tarihleri arasında ülkemizde günlük vaka sayısında görülen artış (günlük 30 bin yeni vaka saptandığı dönem) seroprevalansın yüksek saptanmasına sebep olmuş olabilir (18).

Anti-SARS-CoV-2 Ig G antikoru pozitif hastalarımızın tanı dağılımı incelendiğinde %40.0’ı FMF ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar, %27.5’u JIA, %10.0’u SLE ve diğer otoantikor ilişkili hastalıklar, %10.0’u Behçet hastalığı, %12.5’u vaskülitik hastalık tanısı ile izlenmekteydi. Seropozitif ve seronegatif grup karşılaştırmalarında ise tanı dağılımının benzer olduğunu gözlemlendi. Literatürdeki benzer çalışmalar da sonuçlarımızı destekleyecek biçimde romatolojik hastalık tanısı ile COVID-19 sıklığı arasında ilişki saptamamıştır (134–136).



Hastalarımızın %12.4'ü COVID-19 tanılı birey ile temaslı, %22.4'ü ise COVID-19 tanılı birey ile yakın temaslıydı. Anti-SARS-CoV-2 Ig G oranı temashılarda %15.0, yakın temashılarda ise %32.5 olarak bulundu. Villacis-Nunez ve arkadaşlarının çocuk romatoloji hastaları üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada, doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanan hastaların %50'sinde COVID-19 tanılı hasta ile yakın temas bildirilmiştir (137). COVID-19 bulaş yolları göz önüne alındığında antikor pozitifliği saptanan bireylerde COVID-19 ile enfekte bireyle temas öyküsünün yüksek oluşu beklenen bir bulgudur.

COVID-19 ilişkili olabilecek semptomlar arasında halsizlik (%22.9) ve eklem ağrısı (%19.4) en sık karşılaşılanlardı. Halsizlik ve eklem ağrısı romatizmal hastalık tanılı kişilerde sıklıkla karşılaşılan semptomlar olduğu için bu bulguların primer hastalıktan mı yoksa COVID-19'dan mı kaynaklandığının ayrımı mümkün olmadı. Seropozitif hasta grubunda ise ateş %7.5, öksürük %2.5 olarak saptandı. İlginç bir biçimde seronegatif hasta grubunda son 6 ay içinde solunum sıkıntısı varlığı seropozitif gruba göre daha fazla görülmekteydi (%3.1'e karşı %0.0). Bu beklenmedik farklılık hastaların primer hastalığının akciğer tutulumuna ve COVID-19 dışında geçirilen diğer enfeksiyonlara bağlı olmuş olabilir. Michelena ve arkadaşlarının romatoloji hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada COVID-19 tanısı konmuş hastalar arasında en sık bildirilen semptom ateş (%82), inatçı öksürük (%73) ve halsizlik (%55) olarak bulunmuştur (126). Diğer bir vaka serisinde COVID-19 tanılı romatoloji hastalarında %90 en az bir solunum bulgusu (öksürük, balgam çıkarma ve dispne), %72 oranında ise ateş gözlenmekteydi (81). Her iki çalışmada da eşlik eden komorbidite oranı bizim hasta grubumuza kıyasla daha fazlaydı.

Hastalarımızın kullanmakta olduğu medikal tedaviler ile seropozitivite oranları arasında anlamlı fark saptamadık. İhara ve arkadaşları romatolojik hastalığı olan çocuk hastalarda yaptığı araştırmada, hastalar COVID-19 ilişkili semptomlar açısından sorgulandı, semptomatik kişiler arasında laboratuvar onaylı COVID-19 %2.2 olarak bulundu. Hastaların kullandığı medikal tedavileri ile COVID-19 arasında ilişki saptanmadı (82). Santos ve arkadaşlarının romatizmal hastalığı olan

hastalarda COVID-19 hastalık şiddetini etkileyen faktörleri incelediği raporda medikal tedavi ile enfeksiyon riski arasında anlamlı ilişki bulunamadı (136). Pandemi başlangıcından beri immunsupresif tedavi kullanan hastaların yönetimi hem klinisyenler hem de hastalar ve aileleri tarafından endişe kaynağı olmuştur. Bu anlamda çalışmamızda da ortaya konan sonuç bu kaygıyı gidermeye katkı sağlayacaktır. Öte yandan Toskana’da 295 erişkin romatoloji hasta ile yapılan çalışmada DMARD kullananlarda enfeksiyon riskinde artış gösterilmiştir (132). 600 vakanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 10 mg/gün ve üzeri prednizon dozu yüksek hastaneye yatış oranı ile, anti-TNF ajan kullanımı ise düşük hastaneye yatış oranı ile ilişkilendirilmiştir (138). Villacis-Nunez ve arkadaşlarının çocuk romatoloji hastaları üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada orta/yüksek doz kortikosteroid, mikofenolat ve rituximab kullanımı hastaneye yatış ile ilişkilendirilmiştir (137).

SARS-CoV-2 için seropozitif ve seronegatif olan hastaların hastalık aktiviteleri ve medikal tedavi revizyonları karşılaştırıldı. Anti-SARS-CoV-2 Ig G pozitif saptanan hastalarda seronegatif gruba göre daha fazla oranda yeni hastalık bulgusu görüldüğü saptandı ( $p=0.046$ ). Bu da geçirilen COVID-19 enfeksiyonunun mevcut hastalık aktivasyonunu tetikleyebileceğini düşündürmektedir.. Polonya’da 62 JIA hastasının Anti-SARS-CoV-2 antikor seroprevelansı araştırılmış, Anti-SARS-CoV-2 Ig A için seropozitif olan hastaların JADAS skorunun, seronegatif olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (131). Yine erişkin romatoloji hastalarında yapılan bir araştırmada COVID-19 tanısı almış hastaların %72.3’ünde yüksek hastalık aktivitesi saptanmıştır (139). Benzer şekilde Au ve arkadaşları yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda enfeksiyon sıklığının artmış olduğunu ortaya koymuştur (140).

PCR pozitifliği olan hastaların sayısı kısıtlı olmasına rağmen %75’inde Ig G yanıtı mevcuttu. Bu da hastaların COVID-19’a karşı immun yanıt oluşturduğunu göstermektedir. Boston’da romatizmal hastalığı olup COVID-19 tanısı alan kişilerde yapılan çalışmada %76.9 oranında antikor pozitifliği saptanmıştır (141). Yine bir diğer çalışmada kanıtlanmış COVID-19 ve romatolojik hastalık tanılı

kişilerde enfeksiyon sonrası antikor gelişimi değerlendirilmiş; bilinen hastalığı olmayan bireyler ile romatolojik hastalık tanılı kişilerin Anti-SARS-CoV-2 Ig G yanıtı benzer bulunmuştur (142). Bu bilgiler ışığında romatolojik hastalık tanılı ve immun sistemi düzenleyen veya baskılayan ilaç kullanımı olan hastalarda da SARS-CoV-2'ye karşı immun yanıt oluşabildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak tek merkez deneyimini yansıtmakta ve kısıtlı sayıda hasta içermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının PCR örneklem sonucu olmaması nedeni ile immun sistemi baskılanmış hasta grubunda elde edilen verilerin virus ile karşılaşan tüm hastaları yansıtmadığı düşünülebilir. Aynı yaş grubundaki sağlıklı hastalara ait seropozitivite oranları bilinmemektedir. Bu nedenle riskli olduğu düşünülen hasta grubumuzun sağlıklı popülasyon ile kıyaslaması yapılamamıştır. Son olarak, çalışma grubumuzun eşlik eden komorbid hastalık varlığı sınırlıdır. Tüm kısıtlılıklara rağmen, pandeminin erken döneminde tasarlanmış olması, aşılama öncesine ait epidemiyolojik ve serolojik verileri yansıtması, immun sistemi baskıladığı bilinen medikal tedavi kullanan hasta grubunun pandemi sürecinde yaşadığı zorlukları yansıtması nedeni ile literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 6.SONUÇLAR

COVID-19 pandemisi sırasında çocuk romatoloji polikliniğimizde izlenen hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığının, temas ve semptom öyküsünün, pandemi ile ilişkili medikal tedavilerde ve hastalık aktivitesinde yaşanan sorunların incelendiği çalışmamız neticesinde şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Kliniğimizde en sık takip edilen romatolojik hastalık FMF'tir. Bunu JIA ve SLE izlemektedir.
2. Hastalarımızın en sık kullandığı ilaç kolşisindir.
3. Hastalarımızın %9.4'ünde eşlik eden hipertansiyon bulunmaktadır.
4. Pandemi esnasında hastalarımızın %92.9'u sosyal izolasyon kurallarına dikkat etmiştir.
5. Hastalarımızın %22.4'ünün COVID-19 tanılı birey ile yakın temaslı olduğu saptanmıştır.
6. Pandemi döneminde hastalarımızın %18.9'una COVID-19 hastalığından şüphelenilerek PCR yöntemi ile araştırma yapılmıştır.
7. Hastalarımızın yalnızca %2.4'ü SARS-CoV-2 etkeni için pozitif PCR sonucuna sahiptir.
8. COVID-19 enfeksiyonu ile izlenen hastalarımızın hiçbirinde solunum desteği ihtiyacı olmamış, hepsi tam kür ile taburcu edilmiştir.
9. Hastalarımızın %23.5'i Anti-SARS-CoV-2 Ig G antikoru için pozitif sonuca sahiptir.
10. Anti-SARS-CoV-2 Ig G seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet, yaş, tanı yaşı, izlem süresi ve primer hastalık tanı dağılımını benzerdir.
11. Anti-SARS-CoV-2 Ig G pozitif hasta oranı steroid kullanan grupta daha düşük saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
12. FMF tanılı hastalarda MEFV mutasyonu ve Anti-SARS-CoV-2 Ig G pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
13. Anti-SARS-CoV-2 Ig G seropozitif ve seronegatif hastalar arasında lenfosit ve lökosit sayıları benzer dağılım göstermiştir.

14. Hastalarımızın %11.1'i Anti-SARS-CoV-2 Ig A antikoru için pozitif sonuca sahiptir.
15. Anti-SARS-CoV-2 Ig A seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet, yaş, tanı yaşı, izlem süresi benzerdir.
16. FMF tanısı ile izlenen hastalarda Anti-SARS-CoV-2 Ig A seropozitivite oranı daha düşük saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
17. Medikal tedavilerin dağılımı ile Anti-SARS-CoV-2 Ig A seropozitivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber biyolojik ajan kullanan hastalarda seropozitivite oranı yüksek saptanmıştır.
18. Kullanılan ortalama kolşisin ve steroid dozu ile Anti-SARS-CoV-2 IgG ve Anti-SARS-CoV-2 Ig A pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
19. Anti-SARS-CoV-2 Ig G ve Anti-SARS-CoV-2 Ig A pozitifliği olan hastalarda COVID-19'lu bireyle yakın temas öyküsü daha yüksek oranda görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.
20. COVID-19'a yönelik semptom varlığı ile seropozitivite oranları karşılaştırıldığında, Ig A ve Ig G antikor varlığı semptomu olan ve olmayanlar arasında benzer dağılım göstermiştir.
21. SARS-CoV-2 PCR analizi yapılan hastaların %28.1'i Anti-SARS-CoV-2 Ig G taşımaktadır.
22. Laboratuvarca kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların %75'i serumda saptanabilir Anti-SARS-CoV-2 Ig G yanıtı oluşturmuştur.
23. Hastalarımızın %87.1'i pandemi boyunca rutin poliklinik kontrollerine gelmiştir.
24. Pandemi döneminde hastalarımızın yalnızca %4.7'si doktoru ile iletişim sorunu yaşamıştır.
25. Hastalarımızın %3.5'unun medikal tedavilerinden biri ya da birkaçı doktor kararı ile ertelenmiştir.

26. Hastalarımızın yalnızca %1.8'i pandemi sürecinde kullanmakta olduğu ilacı temin etmede zorluk yaşamıştır.
27. Hastalarımızın %11.2'si pandemi sürecinde hastalığa ait yeni bir bulgu ile başvurmuş, bu grupta Anti-SARS-CoV-2 Ig G pozitifliği yüksek saptanmıştır.
28. Pandemi döneminde medikal tedavilerinde erteleme kararı alınan ve alınmayan hastalar arasında Anti-SARS-CoV-2 antikor dağılımı benzer bulunmuştur.



## 7.ÖZET

### ÇOCUK ROMATOLOJİ HASTALARINDA COVID-19 ETKİSİ

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığının çocuk romatoloji hastaları üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 pandemisi sırasında romatolojik hastalık tanısıyla izlenen çocuk hastaların Anti-SARS-CoV-2 Ig A ve Ig G seroprevelansı ve hastaların primer tanıları, kullanmakta olduğu medikal tedaviler, hastalık aktiviteleri ile ilişkisi incelendi. Aynı zamanda COVID-19 hakkında bilgi düzeyleri öğrenilerek pandemi dönemi boyunca mevcut hastalığın takibinde yaşanan sorunlar irdelendi.

Çocuk Romatoloji Hastalıkları Polikliniğinde romatolojik hastalık tanısıyla izlenen 2-18 yaş arası 170 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Poliklinik başvurusu esnasında hastalara ait demografik özellikler, hastalık süreci ve COVID-19 temas sorgulaması daha önceden oluşturulan formlar kullanılarak toplandı. Laboratuvar sonuçları hastane kayıt sisteminden tarandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan serum örneği alınarak uygun koşullarda saklandı ve çalışıldı.

Çalışmamızda çocuk romatoloji hastalarının %18.9'una COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilerek PCR yöntemi ile araştırma yapıldı, %2.4'ü pozitif PCR sonucuna sahipti. COVID-19 tanılı hastaların tamamı hafif klinik seyir gösterdi ve tam klinik iyileşme ile taburcu edildi. Serum analizleri sonucunda ise Anti-SARS-CoV-2 Ig G antikoru %23.5, Anti-SARS-CoV-2 Ig A antikoru %11.1 olarak saptandı. Çocuk romatoloji hastalarının yaş, cinsiyet, primer hastalık tanısı ile seropozitivite oranları arasında ilişki gözlenmedi. Benzer şekilde MEFV taşıyıcılığı seropozitif ve seronegatif grup arasında benzerdi ( $p=0.991$ ). Seronegatif grupta steroid kullanımının daha yüksek olduğu gözlemlendi ( %68.0 ve %32.0,  $p=0.202$ ). Buna karşılık kolşisin ve biyolojik ajanların seropozitivite oranları üzerine etkisi saptanmadı (sırasıyla  $p=0.396$  ve  $p=0.505$ ). Ig G seropozitif hastaların pandemi döneminde primer hastalık aktivasyonları seronegatif gruba göre artmış saptandı ( $p=0.046$ ).

Romatizmal hastalık tanılı çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyon sıklığı beklenenin aksine artmamıştır. Primer hastalık tanıları ve kullanılan tedavilerin antikor gelişmesi üzerine etkisi gösterilememiştir. Çalışmamız çocuk romatoloji hasta grubunda COVID-19 enfeksiyonunun seroprevelansı ve klinik sonuçlarına ilişkin önemli bir rapor niteliği taşımaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun romatoloji hastalarında uzun dönem etkilerini irdeleyen çok merkezli ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Pediatrik romatoloji, COVID-19, Juvenil idiopatik artrit, Ailesel Akdeniz Ateşi, Biyolojik ajan, Kolşisin.





## **8.ABSTRACT**

### **THE EFFECT OF COVID-19 IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES**

There are limited data on the effect of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 on pediatric rheumatology patients. In our study, Anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG seroprevalence of pediatric patients followed up with a diagnosis of rheumatological disease during the COVID-19 pandemic and its relationship with the primary diagnosis, medical treatments used, and disease activities were investigated. At the same time, the level of knowledge about COVID-19 was learned and the problems experienced in the follow-up of the current disease during the pandemic period were examined.

170 patients aged 2-18 years, who were followed up in the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic with the diagnosis of rheumatological disease, were included in the study. During the application to the outpatient clinic, the demographic characteristics of the patients, the disease process and the COVID-19 contact inquiry were collected using previously created forms. Laboratory results were scanned from the hospital registry system. Serum samples were taken from the patients who agreed to participate in the study, stored under appropriate conditions and studied.

In our study, 18.9% of pediatric rheumatology patients were suspected of COVID-19 infection and investigated by PCR method, 2.4% had positive PCR results. All patients with a diagnosis of COVID-19 showed a mild clinical course and were discharged with full clinical recovery. As a result of serum analysis, Anti-SARS-CoV-2 Ig G antibody was detected as 23.5% and Anti-SARS-CoV-2 Ig A antibody was detected as 11.1%. No correlation was observed between age, gender, diagnosis of primary disease and seropositivity rates of pediatric rheumatology patients. Similarly, MEFV carrier was similar between seropositive and seronegative groups ( $p=0.991$ ). It was observed that steroid use was higher in the seronegative group (68.0% vs 32.0%,  $p=0.202$ ). On the other hand, no effect of colchicine and biological agents on seropositivity rates was found ( $p=0.396$  and

p=0.505, respectively). Primary disease activation was found to be increased in IgG seropositive patients during the pandemic period compared to the seronegative group (p=0.046).

Contrary to expectations, the frequency of SARS-CoV-2 infection in children with a diagnosis of rheumatic disease did not increase. The effects of primary disease diagnoses and treatments on antibody development could not be demonstrated. Our study is an important report on the seroprevalence and clinical outcomes of COVID-19 infection in the pediatric rheumatology patient group. Multicenter and large-scale studies are needed to examine the long-term effects of SARS-CoV-2 infection in rheumatology patients.

**Key Words:** Pediatric rheumatology, COVID-19, Juvenile idiopathic arthritis, Familial Mediterranean Fever, Biological agent, Colchicine.



## 9.KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
2. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):514–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
3. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>. 2020.
4. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Vol. 2019, Nih. 2020. p. 130.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama*. 2020;323(13):1239.
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1775–6.
7. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16–25.
8. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
9. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):440–8.

10. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868–73.
11. Director WHO. General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. WHO. 2020;
12. WHO. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. 2020.
13. Su Eun Park. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(4):119–24.
14. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses.* 2020;12(4):1–17.
15. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
16. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;883(July):173375. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>
17. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(3):88–94.
18. T.C. SB. Genel Koronavirüs Tablosu. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR->

66935/genel-koronavirus-tablosu.html#. 2020.

19. Eular T, Rheumatology P, Society E, Disease C. EULAR COVID-19 Registry for rheumatologists and other clinicians. 2021;2021(September).
20. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508(May):254–66.
21. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020;24:91–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
22. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185–92.
23. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.’ *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):607–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
24. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM, et al. Interferon-Mediated Immunopathological Events Are Associated with Atypical Innate and Adaptive Immune Responses in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *J Virol*. 2007;81(16):8692–706.
25. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;214(March):108393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
26. M. Z, X. Z, J. Q. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* [Internet]. 2020;14(2):126–35. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L631433045%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>

27. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S mok, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;94:154–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
28. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020;25(10):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
29. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
30. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. 2021.
31. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369.
32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
33. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368.

34. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):748–55.
35. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020;191(April):145–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
36. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest*. 2020;158(5):2130–5.
37. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):799–801.
38. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221–30.
39. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. 2020.
40. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10237):1607–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
41. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307–22.
42. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul

- H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(11):1074–87.
43. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(9):669–77.
  44. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(8):896–903.
  45. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):1947–61.
  46. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
  47. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72–8.
  48. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol [Internet].* 2020;17(6):701–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>



49. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1724–34.
50. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* (80- ). 2021;371(6529).
51. Nuccetelli M, Pieri M, Gisone F, Bernardini S. Combined anti-SARS-CoV-2 IgA, IgG, and IgM Detection as a Better Strategy to Prevent Second Infection Spreading Waves. *Immunol Invest* [Internet]. 2020;00(00):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1823407>
52. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
53. CDC. Underlying Medical Conditions Associated with High Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. 2020.
54. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 May;55(5):2000547. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00547-2020>
55. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(12):1833–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
56. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol*.

2021;93(3):1478–88.

57. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):110–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
58. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371–2.
59. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(6):1082–3.
60. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(52):27142–50.
61. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano Mortari E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020;4(6):414–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30135-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30135-8)
62. Ouldali N, Yang DD, Madhi F, Levy M, Gaschignard J, Craiu I, et al. Factors associated with severe SARS-CoV-2 infection. *Pediatrics*. 2021;147(3).
63. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029–46.
64. July M, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, Armistead I, Kawasaki B. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged < 18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 —. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1081–8.
65. Bixler D, Miller AD, Mattison CP, Taylor B, Komatsu K. SARS-CoV-2 – Associated Deaths Among Persons Aged < 21 Years — United States ,

February 12 – July 31 , 2020. 2020;69(37):1324–9.

66. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children: Current status - Morbidity and Mortality Weekly Report. CDC COVID-19 Response Team [Internet]. 2020;69(14):422–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>
67. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. *J Immunother Cancer*. 2020;
68. Koti M, Morales A, Graham CH, Siemens DR. BCG vaccine and COVID-19: Implications for infection prophylaxis and cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):2–5.
69. Fidel PL, Noverr MC. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with covid-19 infection? *MBio*. 2020;11(3):1–4.
70. Saad M, Elsalamony R. Measles vaccines may provide partial protection against COVID-19. *Int J Cancer Biomed Res*. 2020;5(1):14–9.
71. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza vaccination and covid-19 mortality in the usa: An ecological study. *Vaccines*. 2021;9(5):1–17.
72. Thindwa D, Garcia Quesada M, Liu Y, Bennett J, Cohen C, Knoll MD, et al. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(34):5398–401. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.047>
73. Manukyan G, Aminov R. Update on pyrin functions and mechanisms of familial mediterranean fever. *Front Microbiol*. 2016;7(MAR):1–8.

74. Salehzadeh F. The role of MEFV gene in COVID 19 disease , as a protective factor. :1–10.
75. Kavukçu S, Soyly A. Could MEFV mutation carriage status have a protective role for COVID-19 pandemic? Med Hypotheses [Internet]. 2020;144(May):109889. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109889>
76. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB, Ringold S, Ardoin SP, Downes KJ, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Pediatric Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic: Version 1. Arthritis Rheumatol. 2020;72(11):1809–19.
77. Michaud K, Wipfler K, Shaw Y, Simon TA, Cornish A, England BR, et al. Experiences of Patients With Rheumatic Diseases in the United States During Early Days of the COVID -19 Pandemic . ACR Open Rheumatol. 2020;2(6):335–43.
78. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Scala G Di, Urban ML, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev [Internet]. 2020;19(7):102575. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102575>
79. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis. 2021;930–42.
80. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Hyrich KL, Al-Adely S, Al-Adely S, Carmona L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis. 2020;79(7):859–66.
81. Ye C, Cai S, Shen G, Guan H, Zhou L, Hu Y, et al. Clinical features of

- rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1007–13.
82. Ihara BP, Strabelli CAA, Simon JR, Viana VSL, Sallum AME, Kozu KT, et al. Laboratory-confirmed pediatric COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A case series in a tertiary hospital. *Lupus.* 2021;30(5):856–60.
  83. Calvo C, Udaondo C. COVID-19 in Children With Rheumatic Diseases in the Spanish National Cohort EPICO-AEP. *J Rheumatol.* 2021;jrheum.201548.
  84. Filocamo G, Minoia F, Carbogno S, Costi S, Romano M, Cimaz R. Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases treated with biologic drugs. *J Rheumatol.* 2020;2019–20.
  85. Licciardi F, Giani T, Baldini L, Favalli EG, Caporali R, Cimaz R. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: A review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol.* 2020;18(1):1–7.
  86. Tomelleri A, Sartorelli S, Campochiaro C, Baldissera elena marina, Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:9.
  87. Brigham MG. SARS- - CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease. 2021;80(6):817–9.
  88. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948–59.
  89. Wong AYS, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: An OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):943–51.
  90. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG,

- Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):1–14.
91. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1286–9.
  92. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
  93. König MF, Kim AH, Scheetz MH, Graef ER, Liew JW, Simard J, et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS- CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10).
  94. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020;7.
  95. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2016;42(1):157–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.004>
  96. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, et al. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Med (United States)*. 2020;99(8).
  97. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, et al.

- Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: Combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1–11.
98. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2773–80.
99. Price E, MacPhie E, Kay L, Lanyon P, Griffiths B, Holroyd C, et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(3).
100. Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28(3):334–46.
101. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):905–10.
102. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(6):997–1001.
103. Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Hyrich KL, Galloway JB. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis-Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(4):651–5.
104. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious

- infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: Updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emph. *Rheumatology*. 2011;50(1):124–31.
105. Silva-Fernández L, De Cock D, Lunt M, Low AS, Watson KD, Symmons DPM, et al. Serious infection risk after 1 year between patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab or with a second TNFi after initial TNFi failure: Results from The British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(9):1533–40.
  106. Lu CC, Chen MY, Lee WS, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chinese Med Assoc*. 2020;83(6):534–6.
  107. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970–5.
  108. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(10):1755–66.
  109. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018;8(1):15.
  110. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin [Internet]*. 2019;15(3):133–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>
  111. Yeo KJ, Chen HH, Chen YM, Lin CH, Chen DY, Lai CM, et al.



- Hydroxychloroquine may reduce risk of *Pneumocystis pneumonia* in lupus patients: A Nationwide, population-based case-control study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–8.
112. Wang J, Gigliotti F, Bhagwat SP, George TC, Wright TW. Immune modulation with sulfasalazine attenuates immunopathogenesis but enhances macrophage-mediated fungal clearance during *pneumocystis pneumonia*. *PLoS Pathog.* 2010;6(8):59–60.
  113. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* [Internet]. 2020;6(1):6–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
  114. Wang Z, Bao HW, Ji Y, Li Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Med (United States)*. 2020;99(8).
  115. Decarriere G, Barnetche T, Combe B, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Most Appropriate Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug to Combine With Different Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(6):873–84.
  116. Wijesinghe H, Galappaththy P, De Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: Results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):1–10.
  117. Ladani AP, Loganathan M, Danve A. Managing rheumatic diseases during COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3245–54.
  118. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score

- for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2009;61(5):658–66.
119. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–40.
120. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2168–73.
121. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: Results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) consensus conference. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):309–14.
122. Immunoassay E. COVID-19 IgG. *DiaPro.* 2020;1–7.
123. Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, De la Fuente-Muñoz E, Rodríguez de la Peña A, Viñuela M, Cabello-Clotet N, et al. Serological Tests in the Detection of SARS-CoV-2 Antibodies. *Diagnostics.* 2021;11(4):678.
124. Pérez-García F, Pérez-Tanoira R, Iglesias ME, Romanyk J, Arroyo T, Gómez-Herruz P, et al. Comparative evaluation of six immunoassays for the detection of antibodies against SARS-CoV-2. *J Virol Methods.* 2021;289(December 2020).
125. Dinç HÖ, Özdemir YE, Alkan S, Dalar ZG, Gareayaghi N, Sirekbasan S, et al. Evaluation of the diagnostic performance of different principles of SARS-CoV-2 commercial antibody tests in COVID-19 patients. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(2):207–22.
126. Michelena X, Borrell H, López-Corbeto M, López-Lasanta M, Moreno E, Pascual-Pastor M, et al. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and

- synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):564–70.
127. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: A descriptive observational analysis. *J Rheumatol.* 2020;47(8):1296.
  128. Koker O, Demirkan FG, Kayaalp G, Cakmak F, Tanatar A, Karadag SG, et al. Does immunosuppressive treatment entail an additional risk for children with rheumatic diseases? A survey-based study in the era of COVID-19. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(10):1613–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04663-9>
  129. Mukusheva Z, Assylbekova M, Poddighe D. Management of pediatric rheumatic patients in Kazakhstan during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(8):1351–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04613-5>
  130. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1170–3.
  131. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Korona-Glowniak I, Matuska K, Malm A, Roliński J. Seroprevalence of antibodies against sars-cov-2 in children with juvenile idiopathic arthritis a case-control study. *J Clin Med.* 2021;10(8):1–10.
  132. Benucci M, Damiani A, Giannasi G, Li Gobbi F, Quartuccio L, Grossi V, et al. Serological tests confirm the low incidence of COVID-19 in chronic rheumatic inflammatory diseases treated with biological DMARD. *Ann Rheum Dis.* 2020;0(0):annrheumdis-2020-218214.
  133. Santana F, Lopes J, Perez M, Campana G, Levi J, Lopes F, et al. Seroconversion for SARS-CoV-2 in rheumatic patients on synthetic and

- biologics Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in São Paulo, Brazil. ResearchSquare [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e73caddeb19f0bde24fbd10d30c91daeb7c6c675>
134. Eviatar T, Furer V, Polachek A, Levartovsky D, Elalouf O, Zisapel M, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34494961>
  135. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F, Airò P, et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e549–56.
  136. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2789–96.
  137. Villacis-Nunez DS, Rostad CA, Rouster-Stevens K, Khosroshahi A, Chandrakasan S, Prahalad S. Outcomes of COVID-19 in a cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):1–8.
  138. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(5):e250–3.
  139. Sarzi-Puttini P, Marotto D, Caporali R, Montecucco CM, Favalli EG, Franceschini F, et al. Prevalence of COVID infections in a population of rheumatic patients from Lombardy and Marche treated with biological drugs or small molecules: A multicentre retrospective study. *J Autoimmun* [Internet]. 2021;116(July 2020):102545. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102545>

140. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–91.
141. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Hsu TY-T, Sparks JA, Wallace ZS. SARS- - CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):817–9.
142. Shenoy P, Ahmed S, Shanoj KC, Shenoy V, Damodaran D, Menon AR, et al. Antibody responses after documented COVID-19 disease in patients with autoimmune rheumatic disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05801-9>

## **10. EKLER**

**Ek 1.** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Ek 2.** Çalışma Anket Formu

**Ek 3.** Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu





### ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı: **Çocuk Romatoloji Hastalarında COVID-19 etkisinin değerlendirilmesi**

b. Araştırmanın İçeriği:

SARS-CoV-2 virüsü tüm dünyayı etkileyen ciddi bir pandemiye neden olan yeni tip koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olmuştur. Tüm dünyada 14 milyondan fazla COVID-19 tanısı alan hasta bulunmaktadır. COVID-19 ile ilişkili 500 binden fazla ölüm bildirilmiştir. SARS-CoV-2 virüsü ile ilişkili hastalık 2019 yılı sonunda bildirilmiş olmasına rağmen bu konuda şu ana kadar 20 binden fazla araştırma literatürde yer almaktadır. Bu araştırmalarda COVID-19 ile ilgili klinik özellikler, epidemiyolojik veriler, mortalite ilişkili faktörler, altta yatan kronik hastalığı bulunanların klinik özellikleri, tedavi yöntemleri ile ilgili çok sayıda veri paylaşılmıştır.

Çocuklar pandemi döneminde en az ve en hafif etkilenen grubu oluşturmaktadır. Ancak çocukluk yaş grubunda da erişkinlere benzer şekilde riskli hasta grupları tanımlanmıştır. Özellikle immun sistem yetersizliği olan veya kullandığı ilaçlar nedeni immun sistemi baskılanmış olan hastalarda hastalığa yakalanma riskinin ve hastalık şiddetinin sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Romatizmal hastalık tanılı (Ailesel Akdeniz Ateşi, Juvenil idiopatik romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus,..) çocuk hastalar kendi hastalıklarından kaynaklanan immun disregülasyon yanında kullandıkları immun regülatör veya immun baskılayıcı ilaçlara bağlı da enfeksiyon hastalıkları açısından artmış risk altındadır.

c. Araştırmanın Amacı: