





Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 170-183

Çocuklarda COVID-19 ile ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom

 Mehtap Akça¹,  Berfin Özgökçe Özmen¹,  Nihan Özel Erçel²,  Necdet Kuyucu¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Ç. Enfeksiyon Hast. BD, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Mersin, Türkiye

ÖZ

Amaç: SARS-CoV-2 ile ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom tehlikeli ve ölümcül olarak seyredabilen yeni bir pediyatrik hastalıktır. Kliniğimizde COVID-19 ile ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) tanısı alan çocukların klinik özelliklerini ve kısa dönem sonuçlarını tanımlamayı amaçladık. **Yöntem:** Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Covid polikliniği ve Çocuk Acil polikliniğine 01.10.2020 ile 29.12. 2021 tarihleri arasında başvuran 1ay-18 yaş aralığında yer alan MIS-C tanısı alan 30 hasta dosyaları ve tıbbi kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, Ekokardiyografi (EKO) bulguları ve tedavi şekilleri kaydedildi. **Bulgular:** Hastaların %60'ı (n=18) erkeklerden oluşmaktadır. Yaş ortalamaları 8.07±4.38 yıl idi (1-16 yıl). Hastaların %83.3'ü (n=25) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne, %16.7'si (n=5) Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırıldı. Hastaların %66.6 (n=20)'sında aile içi temas, %3.3'ünde (n=1) aile dışı temas saptanırken, %30'unda (n=9) herhangi bir temas öyküsü alınmadı. Hastaların %96.6'sında (n=29) COVID-19 antikor pozitif olup yalnızca 1 hastada COVID-19 Rt-PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) pozitif saptandı. Başvuru anında hastaların %3.3'ünde (n=1) ateş ve öksürük, %6.6'sında (n=2) ateş, öksürük ve nefes darlığı, %63.3'ünde (n=19) ateş, öksürükle beraber döküntü, konjonktivit, lenfadenopati varken ayrıca %13.3'ünde (n=4) solunum yetmezliği, %13.3'ünde (n=4) de karın ağrısı eşlik ediyordu.

Sonuç: COVID-19 ilişkili MIS-C'nin sağlıklı çocuklarda ve ergenlerde ciddi ve hayatı tehdit eden hastalığa yol açabileceği literatürde gösterilmiştir. COVID-19'un klinik bulgularının anlaşılmasına çalışıldığı salgın sürecinde MIS-C'nin geniş bir klinik spektrum gösterdiği ve farklı klinik sistem patolojileriyle hastaların başvuracağı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, MIS-C, çocuk

Yazının geliş tarihi: 08.03.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

Sorumlu yazar: : Mehtap Akça, Yan Dal Arş. Gör, Uzman Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, 33111, Yenisehir-Mersin, Tel: 0324 2410000-22044, E-posta: mehtapolcar@hotmail.com

Multiple Systemic Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children

Aim: Multiple systemic inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 is a dangerous and potentially fatal new pediatric disease. We aimed to describe the clinical features and short-term outcomes of children diagnosed with Multiple Systemic Inflammatory Syndrome (MIS-C) associated with COVID-19 in our clinic. **Method:** Our hospital is connected to Pediatric Infectious Diseases Outpatient Clinic and Pediatric Emergency Outpatient Clinic, from 1.10.2020 to 29.12.2021. The files and medical records of 30 patients diagnosed with MIS-C, aged 1 month to 18 years, who applied between 2021, were retrospectively reviewed. Demographic information, clinical findings, laboratory values, echocardiography (ECHO) findings and treatment modalities of the patients were recorded. **Results:** 60% (n= 18) of the patients were men. The mean age was 8.07±4.38 years (1-16 years). 83.3% (n=25) of the patients were hospitalized in the pediatric infectious diseases service, and 16.7% (n=5) in the pediatric intensive care unit. Family contact was found in 66.6% (n=20) of the patients, extra-familial contact was found in 3.3% (n=1) and no contact history was obtained in 30% (n=9). While 96.6% (n=29) of the patients were positive for COVID-19 antibodies, only one patient was found to be positive for COVID-19 Rt-PCR (real-time polymerase chain reaction). At the time of admission, 3.3% (n=1) had fever and cough, 6.6% (n=2) fever, cough and shortness of breath, 63.3% (n=19) fever, rash with cough, conjunctivitis, lymphadenopathy. In addition, 13.3% (n=4) had respiratory failure and 13.3% (n=4) had abdominal pain. **Conclusion:** It has been shown in the literature that COVID-19-associated MIS-C can cause serious and life-threatening disease in healthy children and adolescents. It should be kept in mind in the differential diagnosis that MIS-C shows a wide clinical spectrum and patients with different clinical system pathologies will apply during the epidemic process where the clinical findings of COVID-19 are tried to be understood.

Keywords: COVID-19, MIS-C, child

Giriş

Koronavirüsler (CoV) soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablosundan Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bu virüslerin hepsi oldukça bulaşıcıdır ve sıklıkla salgınlara yol açarak ölümlere neden olmuştur. 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. 11 Şubat 2020 tarihinde Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu bu virüsü "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak isimlendirmiştir. Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ), bu virüsün sebep olduğu yeni hastalığın adını da koronavirüs hastalığı 2019 (Coronavirus Disease-2019; COVID-19) olarak duyurmuştur. Hastalık kısa bir sürede bütün dünyaya yayılmıştır. Nihayetinde, 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.^{1,2} Çocuklarda COVID-19 genellikle hafiftir. Bununla birlikte, nadir durumlarda çocuklar ciddi şekilde etkilenebilir ve klinik belirtiler yetişkinlerden farklı olabilir.^{3,4}

Nisan 2020'de çocuklarda, Birleşik Krallık'ta COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen inkomplet Kawasaki hastalığı veya Toksik Şok sendromu benzeri klinik gidiş (kardiyovasküler şok, ateş ve hiperinflamasyon) olan olgular dikkat çekmeye başlamıştır.⁵ Daha sonra, başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinden benzer olgular bildirilmiştir. Mayıs 2020'nin ortalarında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından ilk kez COVID-19 ile ilişkili olabileceği düşünülen yeni bir klinik şekil

açıklanmıştır.^{6,7} 14 Mayıs 2020 tarihinde DSÖ bu olguları pediatrik multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlamıştır.⁸ Multisistemik inflamatuvar sendrom; tehlikeli ve potansiyel olarak ölümcül olan “Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)” ile ilişkili yeni bir pediatrik hastalıktır. Çocuklar tipik olarak COVID-19 enfeksiyonundan 3–4 hafta sonra MIS-C belirtileri/semptomları gösterir ve %32-76 oranı arasında hızla şoka, kalp ve solunum yetmezliğine ilerler. MIS-C tanısı konulduğunda çocukların %60’nın SARS-CoV-2’ye karşı antikörleri pozitifken polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatiftir. Erken tanı ve tedavi ile çocukların çoğu hayatta kalır ancak hastalığın erken tanınması çok önemlidir. Multisistemik inflamatuvar sendrom gelişen çocukların %52’sinde altta yatan herhangi bir hastalık yoktur. En sık görülen komorbiditeler ise obezite ve astımdır. Bazı çocukların MIS-C geliştirmeye neden daha duyarlı olabileceğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Değişik sağlık kuruluşları arasında olgu tanımı için kullanılan kriterlerde bazı farklılıklar mevcuttur. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) olgu tanımında, çocuğun hastaneye yatmayı gerektiren ciddi semptomlara sahip olması yer alırken, DSÖ kriterlerinde bu kriter yer almamaktadır. Ayrıca CDC ≥ 24 saatten uzun süren ateşi kriter olarak değerlendirirken, DSÖ ≥ 3 gün uzun süren ateşi kriter olarak kabul etmektedir. CDC tarafından yayınlanan vaka tanımında yer alan kriterlerin tümü karşılanmalıdır.⁵ (Tablo 1) Multisistemik inflamatuvar sendrom olgu tanımı ve tanı kriterleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

Yöntem

Bu çalışmaya, hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Çocuk Covid ve Çocuk Acil Polikliniği’ne 01.10.2020 ile 29.12.2021 tarihleri arasında başvuran

1ay-18 yaş aralığında yer alan MIS-C tanısı alan 30 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları ve tıbbi kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, Ekokardiyografi (EKO) bulguları ve tedavi şekilleri kaydedildi. Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu’ndan izin alındı (Karar No:2021-12-27T11_24_25 ve Tarih: 28.12.2021) ve bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2022/13 ve Tarih: 12.01.2022).

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 yazılımı (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation) ile analiz edildi. Normallik dağılımını belirlemek için sayısal veriler görsel (histogramlar, olasılık çizimleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak medyan, aralık [çeyrekler arası aralık (IQR)], ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları t -testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Klinik bulgular

Hastaların %60 (n=18)’i erkeklerden %40’ı (n=12) kızlardan oluşmaktadır. Yaş ortalamaları 8.07 ± 4.38 yıl idi (1-16 yıl). Hastaların %83.3’ü (n=25) çocuk enfeksiyon hastalıkları servisine, %16.7’si (n=5) çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılanların %10’u (n=3) 5-11 yaş aralığında, %6.6’sı (n=2) 12 yaş üzeri grupta saptandı.

Tablo 1. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından yayınlanan Multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olgu tanımı ve tanı kriterleri

Vaka Tanımı	
1.	0- 21 yaş arası ve
2.	24 saatten uzun süren, >38.0°C ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirim ve
3.	Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (En az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)
	Yüksek ESR (eritrosit sedimentasyon hızı)
	Yüksek CRP (C-reaktif protein), Yüksek prokalsitonin
	Yüksek D-dimer, Yüksek fibrinojen
	Yüksek ferritin
	Yüksek LDH (laktat dehidrogenaz)
	Yüksek IL-6 seviyesi
	Artmış nötrofil sayısı, Lenfopeni
	Hipoalbuminemi
4.	Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve
5.	Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 veya daha fazlasının varlığı)
	Kardiyovasküler [Şok, yüksek troponin, yüksek BNP (beyin natriüretik peptid), anormal Eko bulguları, aritmi]
	Böbrek (Böbrek yetmezliği)
	Nörolojik (Konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)
	Hematolojik (Koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
	Gastrointestinal (Yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)
	Dermatolojik (Eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve
6.	Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi) ve
7.	Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)
	SARS-CoV2 RT-PCR pozitifliği
	SARS-CoV2 seroloji pozitifliği
	SARS-CoV2 antijen pozitifliği
	Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

EKO: Ekokardiyografi; ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2; RT-PCR: Gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu

Hastaların %66,6'sında (n=20) aile içi temas, %3,3'ünde (n=1) aile dışı temas saptanırken, %30'unda (n=9) herhangi bir temas öyküsü alınmadı. Hastaların %96,6'sında (n=29) COVID-19 antikor pozitif olup yalnızca 1 hastada COVID-19 Rt-PCR pozitif saptandı. PCR pozitifliği olan olgu 5 yaş altı grupta yer aldı. Hastaların %6,6'sında (n=2) komorbid hastalık (astım ve fazla kilolu) vardı.

Başvuru anında hastaların %3,3'ünde (n=1) ateş ve öksürük, %6,6'sında (n=2) ateş, öksürük ve nefes darlığı, %63,3'ünde (n=19) ateş, öksürükle beraber döküntü, konjonktivit, lenfadenopati varken %13,3'ünde (n=4) ayrıca solunum yetmezliği, %13,3'ünde (n=4) karın ağrısı eşlik ediyordu. (Tablo 2)

Laboratuvar ve radyolojik incelemeler

Laboratuvar değerleri incelendiğinde, COVID-19 antikor düzeyleri, diğer hematolojik ve biyokimyasal değerlerin minimum, maksimum ve ortanca değerleri tabloda verilmiştir. (Tablo 3) Lenfopeni varlığı (<1500/mikroL) hastaların %56,6'sında (n=17), ESR (Eritrosit Sedimantasyon Hızı) yüksekliği (>13mm/saat) %83,3'ünde (n=25), hipoalbuminemi (<2,5 gr/dL) %20'sinde (n=6), hiponatremi (<130 mEq/L) varlığı %30'unda (n=9), ferritin yüksekliği (>68ng/ml) %90'ında (n=27), ProBNP yüksekliği (>300pg/mL) %83,3'ünde (n=25), fibrinojen yüksekliği (>400mg/dl)

%36,6'sında (n=11), D-dimer yüksekliği (>0,5 mikroFEU/ml) %76,6'sında (n=23) tespit edildi.

Lenfopeni varlığı (<1500/mikroL) hastaların %56,6'sında (n=17), ESR (Eritrosit Sedimantasyon Hızı) yüksekliği (>13mm/saat) %83,3'ünde (n=25), hipoalbuminemi (<2,5 gr/dL) %20'sinde (n=6), hiponatremi (<130 mEq/L) varlığı %30'unda (n=9), ferritin yüksekliği (>68ng/ml) %90'ında (n=27), ProBNP yüksekliği (>300pg/mL) %83,3'ünde (n=25), fibrinojen yüksekliği (>400mg/dl) %36,6'sında (n=11), D-dimer yüksekliği (>0,5 mikroFEU/ml) %76,6'sında (n=23) tespit edildi.

Yaş grupları arasında toplam lökosit sayısı, Hb, Htc ve lenfosit ölçüm ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. P değerleri sırasıyla, p=0,045, p=0,012, p=0,022 ve p=0,023. Toplam lökosit sayısı ölçüm ortalamasındaki farklılığın 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0,045). Gruplar arasındaki farklılığın tespiti için yapılan Post-Hoc Tukey testi sonuçlarına göre; Hb ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0,010), Htc ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0,022), lenfosit ölçüm ortalamasındaki farklılığa bakıldığında 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0,017).

Tablo 2: Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

		5 yaş altı		5-11 yaş		12 yaş ve üzeri	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	5	62,5	9	64,3	4	50,0
	Kız	3	37,5	5	35,7	4	50,0
Semptom Dağılımı	Ateş, öksürük	-	-	-	-	1	12,5
	Ateş, öksürük, nefes darlığı	-	-	1	7,1	1	12,5
	Ateş, öksürük, döküntü, Lenfadenopati, konjonktivit	7	87,5	7	50,0	5	62,5
	Ateş, öksürük, döküntü, Lenfadenopati, konjonktivit, solunum yetmezliği	-	-	3	21,4	1	12,5
	Ateş, öksürük, döküntü, Lenfadenopati, konjonktivit, karın ağrısı	1	12,5	3	21,4	-	-
Komorbidite	Astım					1	12,5
	Fazla kilolu (vücut kitle indeksi >25 kg/m ²)			1	7,1		

Yaş grupları arasında toplam lökosit sayısı, Hb, Htc ve lenfosit ölçüm ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. P değerleri sırasıyla, p=0,045, p=0,012, p=0.022 ve p=0.023. Toplam lökosit sayısı ölçüm ortalamasındaki farklılığın 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0.045). Gruplar arasındaki farklılığın tespiti için yapılan Post-Hoc Tukey testi sonuçlarına göre; Hb ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0.010), Htc ölçüm ortalamasındaki farklılık 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı (p=0.022), lenfosit ölçüm ortalamasındaki farklılığa bakıldığında 5 yaş altı ile 12 yaş ve üzeri yaş grupları arasındaki

farklılıktan kaynaklandığı görüldü (p=0.017).

Hastaların görüntüleme bulgularına bakıldığında %76,6'sının (n=23) posteroanterior akciğer grafisi normal olup %23,3'ünde (n=7) infiltrasyon mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) %26,6 (n=8) hastada normal, %13,3 (n=4) hastada ise nodüler buzlu cam opasiteleri tespit edildi. Yapılan ekokardiyografi hastaların %60'ında (n=18) hastada normal, %30'unda (n= 9) sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve %10'unda (n=39) sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozukluğuna miyokardit eşlik etti. (Tablo 4) Abdominal ultrason bulguları olarak 1 hastada serbest sıvı, terminal ileit, mezenterik lenfadenit tablolarını içeren bağırsak ve mezenterik enflamasyon yer aldı.

Tablo 3. Laboratuvar Değerleri ve Dağılımları

Parametreler	5 yaş altı	5-11 yaş	12 yaş üzeri	Referans Aralık	p değeri
Sayı/yüzde (n/%)	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)		
Covid antikor değeri	7.2-142 (67.74)	3.1-250 (80.37)	30.6-19.5 (67.28)	<0.8U/ml	0.904
Lökosit sayısı	3730-22400 (13860)	5000-20160 (12032)	3770-13100 (7351,25)	4.500-13000/mikroL	0.045
Hemoglobin	9-12,6 (10.36)	8,8-13,5 (11.64)	11,1-15,3 (12.43)	12-15 gr/dL	0.012
Hematokrit	26-36 (29.75)	27-40 (33.86)	31-46 (35.38)	%34-44	0.022
Trombosit sayısı	55000-373000 (202375)	121000-510000 (246642)	61000-420000 (170875)	150.000-400.000/mikroL	0.304
Lenfosit sayısı	580-5880 (2911,259)	330-5770 (1911,439)	240-1550 (775)	1000-4.800/mikroL	0.023
Lenfopeni varlığı	580-1440 (n=3)	330-1350 (n=7)	240-1490 (n=7)	<1500/mikroL	0.458
ESH	6-75 (46.13)	4-138 (59.14)	2-121 (63.3)	0-13 mm/saat	0.622
ESR yüksekliği	29-75 (n=7)	21-138 (n=12)	44-121 (n=6)	>13 mm/saat	0.207
C-reaktif protein	10.2-40.3 (19.22)	5.1-58.3 (23.23)	2.3-33.4 (17.05)	<0.5 mg/dL	0.583
Albümin	2.2-4.4 (2.8)	2.6-4.6 (3.31)	2.1-3.6 (2.83)	2.5-4 gr/dl	0.176
Hipoalbuminemi	2.2-2.3 (n=3)	-	2.1-2.4 (n=3)	<2.5 gr/dL	0.742
ALT	6-180 (46.38)	7-126 (31.93)	8-211 (58.88)	<39 U/L	0.469
AST	17-202 (57,75)	15-559 (66,71)	17-95 (44,5)	<47 U/L	0.892

Tablo3'ün Devamı

Parametreler	5 yaş altı	5-11 yaş	12 yaş ve üzeri	Referans aralık	p değeri
Sayı/yüzde (n/%)	Min-Maks (median)	Min-Maks (median)	Min-Maks (median)		
Laktat Dehidrogenaz	264-413 (306.33)	194-987 (315.25)	2-542 (264.86)	180-430 U/L	0.832
Ürik asit	2.6-5.5 (4.28)	2.7-5.15 (3.85)	3,1-8 (4,85)	<6,1 mg/dL	0.193
Sodyum	127-147 (135.75)	126-138 (133.71)	122-157 (135,13)	132-145 mEq/L	0.786
Ferritin	116-653 (300.88)	30-1478 (379.67)	85-3063 (904,13)	13-68 ng/ml	0.087
Ferritin yüksekliği	116-653 (n=8)	77-1478 (n=11)	85-3063 (n=8)	>68 ng/ml	0.105
Troponin I	0-139 (19.64)	0-96 (11,45)	0-53 (13.81)	0.012-0.02 ng/ml	0.872
Pro BNP	678-22000 (11646.38)	55-22000 (7613,08)	94-22000 (6705,86)	<300 pg/mL	0.512
Pro BNP yüksekliği	678-2000 (n=8)	483-22000 (n=11)	387-2000 (n=6)	>300pg/mL	0.716
Fibrinojen	360-900 (5759)	271-885 (452.3)	194-826 (8493,33)	170-400 mg/dl	0.726
Fibrinojen yüksekliği	465-900 (n=2)	437-885 (n=6)	627-826 (n=3)	>400 mg/dl	0.334
D dimer	1.06-11.8 (4.46)	0.6-8.9 (2.91)	2,5-33,7 (9,32)	<0,5mikroFEU/ml	0.165
D-dimer yüksekliği	1.06-11.8 (n=7)	0,6-8.9 (n=9)	2,5-33,7 (n=7)	>0,5mikroFEU/ml	0.165

Min: Minimum, Maks: Maksimum, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotranferaz, ProBNP: Beyin natriüretik peptid

Tablo 4. Görüntüleme yöntemleri sonuçları

		5 yaş altı		5-11 yaş		12 yaş ve üzeri	
		n	%	n	%	n	%
PA Akciğer Grafisi	Normal	7	87,5	10	71,4	6	75,0
	İnfiltrasyon	7	12,5	4	28,6	2	25,0
	Çekilmeyen	-	-	-	-	-	-
Toraks Bilgisayarlı Tomografi	Normal	7	25,0	4	28,6	2	25,0
	Nodüler buzlu cam	7	12,5	2	14,3	1	12,5
	BT çekilmeyen	5	62,5	8	57,1	5	62,5
Ekokardiyografi	Normal	6	75,0	9	64,3	3	7,5
	Düşük LV Sistolik fonksiyon	2	25,0	4	28,6	3	7,5
	Miyokardit	-	-	-	-	-	-
	Düşük LV Sistolik fonksiyon+ Miyokardit	-	-	1	7,1	2	25,0

PA :Posteroanterior, BT: Bilgisayarlı tomografi, LV: Sol Ventrikül

Tedaviler

Hastaların %56,6'sına (n=17) intravenöz immünglobulin (IVIG) + asetilsalisilikasit, %10'una (n=3) IVIG + düşük molekül ağırlıklı heparin, %16,6'sına (n=5) IVIG, asetilsalisilikasit ve deksametazon, %6,6'sına (n=2) IVIG, düşük molekül ağırlıklı heparin ve deksametazon, %6,6'sına (n=2) IVIG, düşük molekül ağırlıklı heparin ve metilprednizolon tedavileri verildi, %3,3 (n=1) hasta tedavisiz izlendi. Hipotansiyon nedeni ile inotrop ihtiyacı hastaların %30'unda (n=9) dopamin/ dobutamin/ adrenalinden birini içeren tekli inotrop, %13,3'üne (n=4) ikili inotrop şeklinde olup, %56,6'sı (n=17) inotrop tedavisiz izlendi. Oksijen ihtiyaççı değerlendirildiğinde hastaların %23,3'üne (n=7) maske/kanül ile, %10'una (n=3) yüksek akımlı oksijen tedavisi, %6,6'sına

(n=2) mekanik ventilatör ile oksijen destek tedavisi uygulandı. %60'sı (n=18) herhangi bir oksijen desteği verilmedi. Tedavi şemaları Tablo 5'de yer almaktadır.

TARTIŞMA

COVID-19 ile ilişkili çoklu inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili ilk raporlar Nisan 2020'de Birleşik Krallık'tan yayınlandı.¹⁰⁻¹¹ Bu yayınların ,Çocukluk çağının en yaygın ikinci vaskülit olan Kawasaki hastalığına benzer ateş ve mukokutanöz özelliklere sahip olduğu görüldü.¹⁰ Bu nedenle, başlangıçta bu yeni klinik durum Kawasaki benzeri sendrom olarak ilan edildi. Artan sayıda MIS-C hastası sayesinde hastalık ve kliniği hakkında daha fazla bilgi edinildi. Bununla birlikte başvuru sırasındaki klinik sendromlar çalışmalarda bazı farklılık göstermektedir.¹¹ MIS-C'li hastalarda görülen bu önemli farklılıklar

artık iyi bilinmektedir. Biz de artan tecrübemize rağmen MIS-C hastalarında her gün yeni bir bulgu ile karşılaşabiliriz.

Tablo 5: Tedavi şemaları

		5 yaş altı		5-11 yaş		12 yaş ve üzeri	
		n	%	n	%	n	%
Tedavi	Yok	-	-	1	7,1	-	-
	İVİG+ Asetilsalisilikasit	6	75,0	7	50,0	4	50,0
	İVİG+ Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	-	-	1	7,1	2	25,0
	İVİG+Asetilsalisilikasit+ Deksametazon	2	25,0	2	14,3	1	12,5
	İVİG+ Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin +Dexametazon	-	-	2	14,3	-	-
	İVİG+ Asetilsalisilikasit +Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin +Metilprednizolon	-	-	1	7,1	1	12,5
İnotrop	Yok	6	75,0	9	64,3	2	25
	Tekli inotrop	2	25	4	28,6	3	37,5
	İkili İnotrop	-	-	1	7,1	3	37,5
Oksijen	Yok	6	75,0	9	64,3	3	37,5
	Maske/kanül	2	25,0	2	14,3	3	37,5
	Yüksek akımlı oksijen tedavisi	-	-	3	21,4	-	-
	MV	-	-	-	-	2	25,0
Total		8	100,0	14	100,0	8	100,0

İVİG:İntravenöz İmmünglobulin, MV:Mekanik ventilasyon

MIS-C insidansı belirsiz olmakla birlikte, çocuklarda COVID-19'un nispeten nadir bir komplikasyonu gibi görünmektedir ve doğrulanmış yüzde 1'inden azında görülmektedir. New York Eyaletinden bir raporda, <21 yaşındaki bireylerde laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tahmini insidansı

100.000'de 322 ve MIS-C insidansı 100.000'de 2'dir

Bu çalışmada MIS-C tanısı alan 30 hasta değerlendirildi ve kısa dönem sonuçları sunuldu. Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu daha hafif bir seyirli olmasına rağmen, asemptomatik enfeksiyonlardan sonra bile ciddi MIS-C vakaları bildirilmiştir. Asemptomatik vakalar nedeniyle çocuklarda

SARS-Cov-2 sayıları kesin olarak bilinmediğinden MIS-C'nin gerçek insidansını tahmin etmek zordur. Çeşitli çalışmalarda yirmi bir yaşın altında laboratuvar sonucuyla doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların sıklığı 322/100.000 olarak saptanırken; MIS-C insidansı yaklaşık 2/100.000'dir.¹² Çoğu pediatrik hastada COVID PCR negatif saptanmasına karşın antikör serolojisi pozitif saptanmaktadır.¹³ Bu durum MIS-C'nin akut enfeksiyon süreci geçtikten sonra immün disregülasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Patofizyolojisinde konak doğal ve adaptif immün sistemin bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir.⁹

Literatürde, MIS-C vakalarının medyan yaş 8-11 yıl olarak saptanmıştır.¹⁴ Bizim çalışma grubumuzda literatür ile uyumlu olarak 8 yıl olarak tespit edilmiştir. Kawasaki Hastalığının aksine, MIS-C daha büyük çocukları etkileme eğilimindedir.¹⁵ Bizim çalışmamızda MIS-C hasta grubunun da yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak saptandı. COVID-19 yetişkinlerde daha şiddetli olduğu gibi, MIS-C vakaları da daha büyük çocuklarda daha şiddetlidir ve bu, hastalığın etiyopatogenezini aydınlatmak için bir ipucu olabilir.¹⁶

Kawasaki hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu, sitokin salınım sendromuna benzer şekilde virüse karşı oluşan anormal immün yanıtın patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁶ Buna karşın bazı olgularda COVID PCR ve antikör seroloji çalışmalarının her ikisi de pozitif ya da daha az sıklıkta her ikisi de negatif saptanabilmektedir.^{12,13}

Farklı çalışmalarda çocuklarda laboratuvarla doğrulanmış COVID-19 vakalarının erkek ve kız oranı 1,1-1,5 tespit edilmiştir.¹⁷ COVID-19'da olduğu gibi, bazı çalışmalar MIS-C vakalarında hafif bir erkek baskınlığı olduğunu göstermektedir.^{18,19} Bizim çalışmamızda da MIS-C olguları %60 oranında erkek cinsiyette daha fazla görülmüştür. Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sunulan daha büyük vaka serilerinde etkilenen çocukların > %70'i önceden sağlıklı olup en sık eşlik eden

hastalıklar obezite ve astımdı.¹⁹ Bizim hasta grubumuzda da 1 hastada Astım ve 1 hastada da BMI (vücut kitle index>25 kg/m²) olup fazla kilolu saptandı, geri kalan 28 hasta daha önce sağlıklıydı.

Klinik bulgulara bakıldığında hastaların %100'ünde ateş olmazsa olmaz bulgu olarak görülür. MIS-C'de ateş en önemli bulgudur. Whittaker E, ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MIS-C'de ana semptom olarak ateş görüldüğü bildirildi.¹¹ Vakaların %90'ında 4 günü aşan dirençli ateş mevcuttu. Benzer şekilde olgularımızın tamamında en az 3 gün süren ateş vardı. Döküntü, konjonktivit ve mukoza zarı tutulumu (kırmızı veya şişmiş dudaklar, çilek dili) %30 ile 81 arasında görüldü.^{13,20} Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalar %90 oranında en sık inatçı ateş, LAP, döküntü ve konjonktivit şikayetleri ile başvurdu. MIS-C ile ilgili diğer çalışmalarda solunum semptomları % 21-65 oranında görülmekteydi.²¹ Mart ve Haziran 2020 arasında 783 MIS-C hastasının gözden geçirilmesinde, vakaların sırasıyla %4.5 ve %9'unda öksürük ve solunum semptomları saptanmıştır.²² Bizim çalışmamızda da olguların %13.3 oranında literatür ile uyumlu olarak solunum yolu semptomları mevcuttu. MIS-C hastalarına gastrointestinal semptomlar olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi bulguları da eşlik etmektedir. Ahmed ve arkadaşlarının çalışmasında karın ağrısı şikayetinin olgularda belirgin izlendiği, bazı olguların akut batın nedeniyle opere edildiği ancak sonrasında bunların mezenter lenfadenit olarak tespit edildiği görülmektedir.²⁰ Radia ve arkadaşları da olguların %71 gastrointestinal sistem bulgularıyla başvurduğunu raporlamışlardır.²¹ Bizim çalışmamızda da literatürdekilere benzer şekilde %13,3 hastada klinik bulgulara karın ağrısı eşlik etmekte ve bir hastada serbest sıvı, terminal ileit, mezenterik lenfadenit tablolarını içeren bağırsak ve mezenterik enflamasyon saptandı. Bu açıdan karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal şikayetlerle başvuran hastaların ayırıcı tanısında MIS-C akılda tutulmalıdır.

Laboratuvar izleminde inflamatuvar belirteçlerde artış izlenmektedir. Radia ve arkadaşları olguların %50'sinde lenfopeni,

%94'ünde CRP artışı saptamışlardır.^{21,22} Bizim hastalarımızın da %57'sinde lenfopeni saptanmış olup eritrosit sedimentasyon hızı ve ferritin değerlerinde artış saptanmıştır. Hastalar, kardiyak belirteçler açısından değerlendirildiğinde Troponin I, BNP/ N-terminal BNP (NT-pro-BNP) ve D-Dimer %50-90 oranında yüksek saptandı.²³ Ek olarak, şoku olan çocuklarda daha yaygın olarak yüksek kardiyak belirteçler vardır. Bizim hasta grubumuzda da Troponin I, pro-BNP ve D-dimer yüksekliği tespit edilmiştir. Kardiyak etkilenim olguların çoğunluğunda izlenmektedir. Kardiyak etkilenimin mekanizması net tanımlanamamış olsa da sistemik inflamasyon, akut viral miyokardit, hipoksi, stres kardiyomiyopatisi ve nadiren koroner arter iskemisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.²⁴ MIS-C vakalarının %40-80'inde semptomatik miyokardit bildirilmiştir.²⁵ Vakaların çoğunda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bildirilmiştir. İngiltere'den ilk vaka serilerinde, bunların %75'inde kardiyak disfonksiyon görülmüştür.¹⁰ Sadece ciddi şekilde etkilenmiş hastaları içeren vaka serilerinde önemli ölçüde daha yüksek oranda sol ventrikül fonksiyonunda azalma (%50-60) ve koroner arter anormallikleri (%20-50) bildirilmiştir.²⁶ Radia ve arkadaşları da olguların en sık kardiyak tutulumla seyrettiğini ve %77 olguda kardiyovasküler destek (inotrop ve sıvı desteği) gerektiğini raporlamışlardır.²¹ Bizim hasta grubumuzun %43.3'üne inotrop infüzyonu uygulandı. Literatürde hastaların %6-24'ünde koroner arter dilatasyonu ^{27,28} bildirilirken, bizim hasta grubumuzda koroner arter dilatasyonu gözlenmedi ve bir hastada miyokardit saptandı. Bu durumun MIS-C olgularında erken kardiyak değerlendirme nedeni olduğunu düşünüyoruz.

Tanısal görüntülemeye ilişkin bulgulara bakıldığında hastaların çoğunun göğüs radyografileri normaldi. Anormal bulgular arasında plevral efüzyonlar, yamalı konsolidasyonlar, fokal konsolidasyon ve atelektazi yer aldı. Bilgisayarlı göğüs tomografisi (BT) genellikle göğüs radyografisindekilere benzer bulgulara sahiptir. Buzlu cam opasifikasyonu yaygın bir bulgu olarak

saptanmıştır.²⁹ Bizim hasta grubumuzun da %23,3'ünde infiltrasyon saptandı. Bilgisayarlı göğüs tomografisinin'de nodüler buzlu cam %13,3 oranında saptandı.

COVID-19 ilişkili pediatrik MIS-C tanılı olguların izleminde hiperinflamatuvar sürecin gerilemesine yönelik geniş kapsamlı tedavi algoritması uygulanmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi düzenlenmesi, kardiyak tutulumla yönelik hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla inotrop desteği ve sıvı resüsitasyonu sağlanması, Kawasaki benzeri bulgularla ilerleyen olgularda İVİG, intravenöz kortikosteroid ve asetilsalisilik asit verilmesi önerilmektedir. Biz de %96.6 oranında İVİG tedavisi, %30 oranında İVİG ile birlikte steroid tedavisi verildi.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu'ndan izin alındı (Karar No: ÖZMEN-2021-12-21T12_01_07 ve Tarih: 23.12.2021) ve bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 2022/12 ve Tarih: 12.01.2022).

Yazar katkıları: GY: Konsept, tasarım, denetim, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenlemesi

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200131e. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e
2. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child.*

- 2020;105(12):1180-1185.
doi:10.1136/archdischild-2020-320042
3. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(2):187-190. doi:10.1056/NEJMc2007617
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
5. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul;20(7):e148]. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):911-919. doi:10.1016/S1473-3099(20)30287-5
6. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):446-447. doi:10.1016/S2213-2600(20)30152-1
7. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand?. *Arch Med Res.* 2022;53(1):1-8. doi:10.1016/j.arcmed.2021.07.002
8. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med.* 2020;24(12):6558-6570. doi:10.1111/jcmm.15364
9. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243191. Published 2020 Dec
doi:10.1371/journal.pone.0243191
10. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):e13168. doi:10.1111/acel.13168
11. Felsenstein S, Hedrich CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e514-e516. doi:10.1016/S2665-9913(20)30212-5
12. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011
13. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011
14. Fang F, Luo XP. [Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020 Feb 2;58(2):81-85. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001.
15. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020;323(23):2427-2429. doi:10.1001/jama.2020.8707
16. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020-. Science Brief: Transmission of SARS-CoV-2 in K-12 Schools and Early Care and Education Programs – Updated. [Updated 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570438/>
17. Luca Cristiani, Enrica Mancino, Luigi Matera et al European Respiratory

- Journal 2020 55: 2000749; doi: 10.1183 /13993003.00749-2020.
18. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol.* 2018;39:35-43. doi:10.1016/j.smim.2018.06.002
 19. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol.* 2013;34(9):431-439. doi:10.1016/j.it.2013.04.004
 20. Jin XM, Xu X. [The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association-an intensive training programme for developmental and behavioral pediatrics]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013 Nov;51(11):879-80. Chinese.
 21. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr.* 2021;9:631547. Published 2021 May 7. doi:10.3389/fped.2021.631547
 22. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMc2005073
 23. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6): e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
 24. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:431. Published 2020 Jul 3. doi:10.3389/fped.2020.00431
 25. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine.* 2020;24:100433. Published 2020 Jun 26. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100433
 26. Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kılıç ZB. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(25):e236. Published 2020 Jun 29. doi:10.3346/jkms.2020.35.e236
 27. Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020;37(6):341-347. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.7.52
 28. Mustafa NM, A Selim L. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol.* 2020;128:104395. doi:10.1016/j.jcv.2020.104395