

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022; 15(3):561-572

doi: 10.26559/mersinsbd.1145014

### SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif çocuk hastaların gerçek zamanlı PCR döngü eşik değeri, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

 Gül Bayram<sup>1</sup>,  Harun Gülbudak<sup>2</sup>,  Taylan Bozok<sup>2</sup>,

 Mehtap Akca<sup>3</sup>,  Ali Türker Çiftçi<sup>4</sup>,  Necdet Kuyucu<sup>5</sup>,  Gönül Aslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>4</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Mersin, Türkiye

<sup>5</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** COVID-19'un yol açtığı şiddetli klinik sonuçlara neden olan risk faktörleri yetişkin hastalarda çocuk hasta grubuna göre daha iyi tanımlanmıştır. Bu çalışmada hastanemize COVID-19 şüphesi ile başvuran ve SARS-CoV-2 testi pozitif saptanan çocuk hastalarda sosyo-demografik özellikler, klinik bulgular ve eşik değeri "cycle threshold" (Ct) değeri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmada 1 Mayıs 2020-31 Ekim 2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi COVID-19 laboratuvarında SARS-CoV-2 RT-qPCR testi pozitif saptanan 2971 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. SARS-CoV-2 RT-qPCR testi, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinden yapılmıştır. RT-qPCR sonucundan elde edilen Ct değerleri düşük, orta, yüksek şeklinde sınıflandırılmıştır. **Bulgular:** SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif olan çocuk hastalarda en sık görülen semptomlar sırasıyla ateş %41.5, öksürük %28.6 ve boğaz ağrısı %24.4 olarak belirlenmiştir. SARS-CoV-2 pozitif asemptomatik ve semptomatik çocuk hastaların Ct değerleri düşüktür (<24) ve hastalar yüksek risk grubunda yer almaktadır. SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomlar ve Ct grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde özellikle ateş (%43.1), halsizlik (%18.8) ve baş ağrısı (%16.3) semptomu gösteren hastaların yüksek viral yük grubunda olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** Çalışmamızda yer alan temaslı hastaların çoğunun COVID-19'lu aile üyelerinden birine maruz kalması nedeniyle Ct değerinin düşük olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı potansiyel bulaştırıcılıkları yüksek olan bu temaslı grubunun takibi, kontrolü ve izolasyonu halk sağlığı açısından önemli bir noktadır.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2, COVID-19, eşik değeri (Ct), semptom

**Yazının geliş tarihi:** 20.07.2022

**Yazının kabul tarihi:** 08.09.2022

**Sorumlu yazar:** Gül Bayram, Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yenişehir Kampüsü, Mersin. Tel: 03243610001, E-posta: gulbayram78@gmail.com

## **Retrospective evaluation of epidemiological, clinical and Real-time PCR cycle threshold of SARS-CoV-2 infection positive pediatric patients**

### **Abstract**

**Aim:** Risk factors that cause severe clinical outcomes caused by COVID-19 are better defined in adult patients than in the pediatric patient group. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between socio-demographic characteristics, clinical findings and cycle threshold (Ct) value in pediatric patients who applied to our hospital with the suspicion of COVID-19 and were found to have a positive SARS-CoV-2 test. **Method:** In the study, 2971 pediatric patients with positive SARS-CoV-2 RT-qPCR test in Mersin University Hospital COVID-19 laboratory between 1 May 2020 and 31 October 2021 were included in the study. The SARS-CoV-2 RT-qPCR test was performed on nasopharyngeal and oropharyngeal swab samples. Ct values obtained from the RT-qPCR result were classified as low, moderate, and high. **Results:** The most common symptoms in pediatric patients with positive SARS-CoV-2 infection were fever 41.5%, cough 28.6% and sore throat 24.4%, respectively. Ct values of SARS-CoV-2 positive asymptomatic and symptomatic pediatric patients are low (<24) and the patients are in the high risk group. When the relationship between symptoms and Ct groups in SARS-CoV-2 positive children was evaluated, it was determined that patients with fever (43.1%), fatigue (18.8%) and headache (16.3%) were in the high viral load group. **Conclusion:** Most of the contact patients in our study were thought to have low Ct value because they were exposed to a family member with COVID-19. Therefore, monitoring, control and isolation of this contact group with high potential contagion is an important point in terms of public health.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, cycle threshold (Ct), symptom

### **Giriş**

Çin'in Wuhan şehrinde 31 Aralık 2019'da nedeni bilinmeyen bazı pnömoni vakalarında etken olarak yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. Bu virüs salgının ilerleyen dönemlerinde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanarak yol açtığı klinik hastalığa Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiştir.<sup>1</sup> SARS-CoV-2 enfeksiyonu Çin dışındaki ülkelerde hızla yayılarak pandemiye yol açmıştır.<sup>2</sup> COVID-19 hastalığı tüm yaş gruplarını etkilenmiştir ve Dünya genelinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle 536 milyondan fazla vaka ve altı milyondan fazla ölüm rapor edilmiştir.<sup>3</sup> Pandeminin ilk dönemlerinde pediatrik popülasyonda SARS-CoV-2 ile enfekte olma olasılığının yetişkinlerle aynı olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Ancak pandeminin ilerleyen dönemlerinde çocuklarda COVID-19 vaka sayısında ciddi bir artış ortaya çıkmıştır.<sup>5</sup> Çocuklarda COVID-19'un asemptomatik bir klinik seyir gösterebileceği gibi, şiddetli

linik semptomlara kadar ilerleyebildiği, ancak hafif ya da orta şiddette enfeksiyonun daha yaygın olduğu bildirilmiştir.<sup>4,6,7</sup> Çocuklarda COVID-19 epidemiyolojisi ve bulaş kaynağı ile ilgili yapılan çalışmalarda ev ortamında çocukların ve ergenlerin SARS-CoV-2'nin önemli bulaşma kaynağı olmadığını ve hane halkında anne enfekte ise çocukların enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>8,9</sup> COVID-19'un semptomları (ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve solunum sıkıntısı) diğer solunum yolu patojenlerine benzediği için çocuklarda ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun laboratuvar tanısında moleküler ve immünolojik yöntemler uygulanmaktadır.<sup>10</sup> COVID-19'un rutin tanısında ters transkripsiyonlu (RT) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) testi kullanılmaktadır.<sup>11,12</sup> RT-qPCR testi ile COVID-19 şüpheli hastalarda viral nükleik asit varlığı saptanmakla birlikte viral yükü gösteren döngü eşik değeri "cycle threshold (Ct)" tespit edilebilmektedir. Ct

değerleri hedef genin bir eşik seviyesini aşması için gereken amplifikasyon döngülerinin sayısını temsil etmekte olup ve bu değer viral yük ile ters orantılı olarak değişmektedir.<sup>13,14</sup> RT-qPCR Ct değerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>14</sup> COVID-19'un yol açtığı şiddetli klinik sonuçlara neden olan risk faktörleri, yetişkin hastalarda çocuk hasta grubuna göre daha iyi tanımlanmış olup bu konuda yapılan araştırma sayısı sınırlıdır.<sup>15</sup> Bu çalışmada hastanemize COVID-19 şüphesi ile başvuran ve SARS-CoV-2 testi pozitif saptanan çocuk hastalarda sosyo-demografik özellikler, klinik bulgular ve Ct değeri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **Gereç ve Yöntem**

Bu araştırma XXX Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:23.03.2022 ve Karar No: 2022/193).

Çalışmada 1 Mayıs 2020-31 Ekim 2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi COVID-19 laboratuvarında SARS-CoV-2 RT-qPCR testi pozitif saptanan 3.476 solunum yolu numunesinin ait olduğu hasta bilgileri değerlendirilmiştir. Klinik bilgilerine ulaşamayan ve birden fazla örneği olan hastalar çalışma dışı bırakılarak 2.971 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar yaşlarına göre 5 yaş ve altı, 6-11, 12-15 ve 16-18 yaş olmak üzere toplamda dört gruba ayrılmıştır.

Pediyatrik hasta grubunun sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, temas bilgileri), tanı konduğu andaki semptomları ve SARS-CoV-2 PCR test sonuçları hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında viral RNA'ların izolasyonu viral transport besiyeri (VTM) veya viral nükleik asit tamponu (vNAT) içeren tüplere alınan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinden yapılmıştır. RT-qPCR testi, Bio-speedy SARS-CoV-2 RT-qPCR (Bioeksen, Türkiye), COVID-19 qPCR Test Kit (DS Bio Nano Teknoloji, Türkiye), Diagnovital SARS-CoV-2 Real Time PCR Kit (RTA

Laboratuvarları, Türkiye) (RdRp gen fragmentini hedefleyen kit, N, E ve Orf1ab gen bölgesini hedefleyen double gen çift kanallı kit ve double gen tek kanallı kit versiyonlar) kullanılarak Qiagen Rotor-Gene Q 5-plex real time PCR cihazında gerçekleştirilmiştir. RT-qPCR sonucundan elde edilen Ct değerleri düşük, orta, yüksek şeklinde sınıflandırılmıştır. Ct değeri <24 olan hastalar yüksek risk grubunda, 24 ile <31 olanlar orta risk grubunda, 31 ile ≤38 olanlar ise düşük risk grubu şeklinde sınıflandırılmıştır.<sup>16,17</sup> SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan pediatrik hasta grubunun COVID-19 tanısı konduğu andaki dosya kayıtlarından demografik bilgileri, klinik semptomları ve temas durumu ile ilgili veriler analiz edilmiştir. Bu çalışmada hastaların semptomları ve Ct değerleri arasındaki ilişki tek tek ya da gerekli durumlarda gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Semptomlar üst solunum yolu (burun akıntısı, boğaz ağrısı ve konjonktivit), alt solunum yolu (öksürük ve solunum sıkıntısı), gastrointestinal sistem (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal), kas-eklem (kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, halsizlik), COVID-19 semptom grubu (ateş, öksürük, nefes darlığı) olarak gruplandırılmıştır.<sup>18</sup>

## *İstatistik Analiz*

Çalışmada değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımını sağlayan sayısal değişkenler için Ort±SS (standart sapma) ve minimum-maksimum değerleri verilirken, kategorik yapıda olan değişkenler ise sayı ve yüzde olarak tabloda verilmiştir. İki grup karşılaştırmasında Independent Sample t testi, kategorik yapıda olan değişkenlerin ilişki incelenmesinde Ki-kare testinden yararlanılmıştır. Ki-Kare testine göre anlamlı çıkan sonuçlarda iki oran testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren ve grup varyansları homojenlik gösteren Ct değerleri için ikiden fazla bağımsız grup ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla parametrik testlerden olan Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) yöntemi kullanılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda farklılık çıkan grupları tespit etmek için çoklu karşılaştırma testlerinden olan Tukey

testi uygulanmıştır. Analizler Statistica v.13.3.1 programı ile yapılmıştır.  $p \leq 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Bu çalışmada 2.971 çocuk hastanın %51 (n=1.515)'i kadın, %49 (n=1.456)'u erkekti. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı; %13.8 (n=410)'i 5 yaş ve altı, %25.1 (n=747)'i 6-11 yaş, %36.5 (n=1.085)'i 12-15 yaş ve %24.5 (n=729)'i 16-18 yaş arası şeklindedir (Tablo 1). Yaş grupları ile aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Son altı aydaki hasta grubunda  $\leq 5$  yaş grubunun oranı (%42) diğer yaş grubunun oranlarına göre daha düşüktür ( $p < 0.05$ ).

Çalışmamızda, SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif olan çocuk hastalarda en sık görülen semptomlar sırasıyla ateş %41.5 (n=1232), öksürük %28.6 (n=851), boğaz ağrısı %24.4 (n=726), halsizlik %17.7 (n=525), baş ağrısı %15.5 (n=461) ve kas-eklem ağrısı %13.9 (n=412) olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Çocuklarda en az sıklıkta görülen semptom olarak konjunktivit %0.2 (n=6) saptanmıştır. SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomların yaş gruplarına

göre dağılımı analiz edildiğinde yaş grupları ile ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı ve koku-tat alamama semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ( $p < 0.001$ ) olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).  $\leq 5$  yaş altı hasta grubunda ateş semptomu olanların oranı (%57.6) diğer yaş gruplarından daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 6-11 yaş grubunda ateş semptomu olan hastaların oranı ise (%44.6) diğer iki yaş grubundaki 12-15 (%36.4) ve 16-18 (%36.8) hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). 16-18 yaş grubunda öksürük semptomu görülme oranı (%34.8), 6-11 yaş (%25.3) ve 12-15 yaş gruplarına (%26.5) göre daha yüksek bulunmuştur. Solunum sıkıntısı bildirenlerin 16-18 yaş grubundaki oranının (%3.2), diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ). 16-18 yaş grubunda boğaz ağrısı (%33.1), halsizlik (%23.5), baş ağrısı (%22.1), kas-eklem ağrısı (%20) ve koku-tat alamama (%12.5) semptomu olanların oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda hastaların %63.5'u (n=1886) temaslı ve COVID-19 semptomlarından en az birini göstermektedir. Çalışmada temaslı olup hiçbir semptom göstermeyen hasta oranı %36.5 (n=1085) olarak bulunmuştur.

**Tablo 1.** Çocuklarda görülen semptomların yaş gruplarına göre dağılımı

Semptom	Yaş Grupları n(%)				Toplam n (%)	p
	$\leq 5$ n (%)	6-11 n (%)	12-15 n (%)	16-18 n (%)		
Ateş	236 (57.6)	333 (44.6)	395 (36.4)	268 (36.8)	1232 (41.5)	<0.001
Öksürük	120 (29.3)	189 (25.3)	288 (26.5)	254 (34.8)	851 (28.6)	<0.001
Solunum Sıkıntısı	8 (2)	8 (1.1)	19 (1.8)	23 (3.2)	58 (2)	0.037
Boğaz Ağrısı	38 (9.3)	160 (21.4)	287 (26.5)	241 (33.1)	726 (24.4)	<0.001
Halsizlik	38 (9.3)	93 (12.4)	223 (20.6)	171 (23.5)	525 (17.7)	<0.001
Baş Ağrısı	16 (3.9)	79 (10.6)	205 (18.9)	161 (22.1)	461 (15.5)	<0.001
Kas-Eklem Ağrısı	17 (4.1)	82 (11)	167 (15.4)	146 (20)	412 (13.9)	<0.001
Karın Ağrısı	12 (2.9)	24 (3.2)	23 (2.1)	14 (1.9)	73 (2.5)	0.325
İshal	35 (8.5)	26 (3.5)	42 (3.9)	25 (3.4)	128 (4.3)	0.241
Bulantı-Kusma	24 (5.9)	46 (6.2)	58 (5.3)	32 (4.4)	160 (5.4)	0.480
Konjunktivit	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.2)	0.883
Koku-tat alamama	9 (2.2)	27 (3.6)	84 (7.7)	91 (12.5)	211 (7.1)	<0.001
Burun Akıntısı	45 (11)	51 (6.8)	75 (6.9)	65 (8.9)	236 (7.9)	0.516

Çalışmada SARS-CoV-2 pozitif 2.971 çocuk hastanın 134 (%4.51)'ünün hastaneye yatışının yapıldığı belirlenmiştir. Semptomlar değerlendirildiğinde; ateş yatan hastalarda (%64.9), ayaktan hastalara göre (%40.6) daha yüksek ( $p<0.001$ ), solunum sıkıntısı yatan hastalarda (%5.2) ayaktan hastalara göre (%1.8) daha yüksek ( $p<0.05$ ), boğaz ağrısı yatan hastalarda (%13.4) ayaktan hastalara göre (%24.9) daha düşük ( $p=0.002$ ), karın ağrısı yatan hastalarda (%8.2), ayaktan hastalara göre (%2.2) daha yüksek ( $p<0.001$ ) ve bulantı-kusma yatan hastalarda (%9.7) ayaktan hastalara göre (%5.2) daha yüksek ( $p=0.025$ ) bulunmuştur.

Yaş gruplarında Ct değeri ortalamaları ( $Ct^{ort}$ ) bakımından en az bir yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p=0.044$ ). 6-11 yaş ile 12-15 yaş gruplarında ortalama  $Ct^{ort}$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda SARS-CoV-2 pozitif olan çocuk hastaların  $Ct^{ort}$  değeri  $<24$ 'tür. Bu hastaların yüksek risk grubunda yer aldığı ve viral yüklerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Kadın ve erkek hastalarda  $Ct^{ort}$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2.** SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomlara göre Ct değeri ortalamaları

Semptom		n	Ort±S.S	Min-Maks	p
Ateş	Yok	1739	20.61±4.58	4.60-39.41	<0.001
	Var	1232	19.28±4.92	4.87-39.10	
Öksürük	Yok	2120	20.12±4.78	4.60-39.41	0.302
	Var	851	19.92±4.74	5.77-39.10	
Solunum sıkıntısı	Yok	2913	20.05±4.76	4.60-39.41	0.768
	Var	58	20.24±4.96	9.41-37.21	
Boğaz ağrısı	Yok	2245	20.16±4.84	4.60-39.41	0.041
	Var	726	19.75±4.51	6.81-37.21	
Halsizlik	Yok	2446	20.17±4.84	4.60-39.41	0.004
	Var	525	19.54±4.39	9.45-34.65	
Baş Ağrısı	Yok	2510	20.15±4.80	4.60-39.41	0.013
	Var	461	19.57±4.56	6.81-37.36	
Kas Eklem Ağrısı	Yok	2559	20.02±4.80	4.60-39.41	0.376
	Var	412	20.25±4.55	4.87-34.65	
Karın Ağrısı	Yok	2898	20.06±4.75	4.60-39.41	0.949
	Var	73	20.02±5.55	4.87-31.16	
İshal	Yok	2843	19.99±4.76	4.60-39.41	<0.001
	Var	128	21.58±4.67	8.35-31.11	
Bulantı-Kusma	Yok	2811	20.07±4.77	4.60-39.41	0.440
	Var	160	19.77±4.69	5.77-31.54	
Konjonktivit	Yok	2965	20.06±4.77	4.60-39.41	0.482
	Var	6	18.80±5.46	12.25-24.61	
Koku Tat Alamama	Yok	2760	19.96±4.79	4.60-39.41	<0.001
	Var	211	21.39±4.31	9.39-37.21	
Burun Akıntısı	Yok	2735	20.06±4.80	4.60-39.41	0.976
	Var	236	20.05±4.34	8.71-31.46	
Temas	Yok	1085	19.45±4.92	5.77-37.21	<0.001
	Var	1886	20.41±4.64	4.60-39.41	

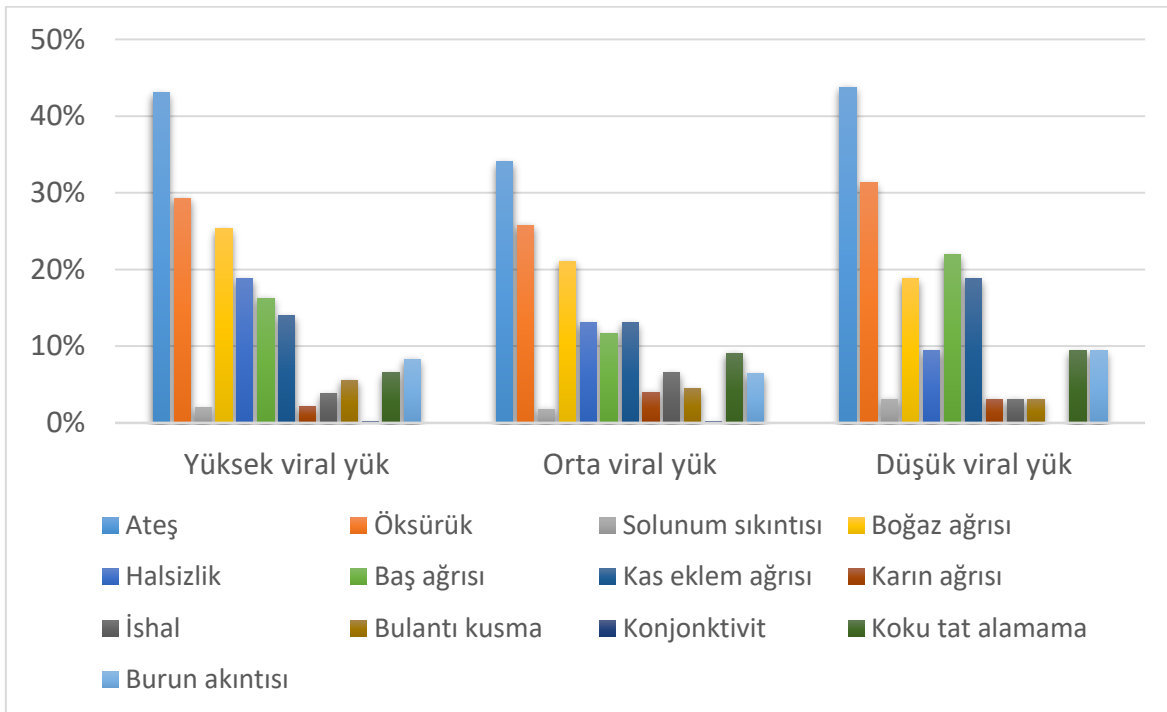
SS: Standart Sapma

SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomlara göre Ct değeri ortalamaları Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre tüm yaş gruplarında ateş semptomu olanlar ve olmayanlar arasında  $Ct^{ort}$  değeri bakımından

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ateş semptomu olan tüm yaş gruplarının  $Ct^{ort}$  değeri  $<24$  olarak belirlenmiştir. Boğaz ağrısı semptomu olan çocuk hastalarda sadece 16-18 arası yaş

grubunda  $Ct^{Ort}$  değeri ( $19.31\pm 4.50$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Halsizlik semptomu olan 12-15 ve 16-18 arası yaş grubunda  $Ct^{Ort}$  değerinde ( $19.20\pm 4.35$  ve  $19.26\pm 4.30$ ) istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Baş ağrısı semptomu olan 16-18 arası yaş grubunda  $Ct^{Ort}$  değeri  $19.21\pm 4.62$  ( $p<0.05$ ,  $Ct < 24$ ) olarak tespit edilmiştir.  $\leq 5$  altı yaş grubunda kas-eklem ağrısı semptomu olanlarda  $Ct^{Ort}$  değeri  $23.38\pm 3.95$  ( $Ct < 24$ ) olmakla birlikte semptom ve  $Ct$  değeri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). İshal semptomu olan  $\leq 5$  altı yaş grupta  $Ct^{Ort}$  değeri  $22.65\pm 3.98$  ( $Ct$

$< 24$ )'dir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 6-11 arası yaş grubunda ishal semptomu olan-olmayanlarda  $Ct^{Ort}$  değeri ( $22.60\pm 4.76$ - $20.40\pm 4.68$ ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). 12-15 arası yaş grubunda koku-tat alamama olan-olmayanlarda  $Ct^{Ort}$  değeri sırasıyla  $21.49\pm 3.59$  ve  $19.71\pm 4.61$  olup semptom ve  $Ct$  değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 16-18 arası yaş grubunda koku-tat alamama olan ve olmayanlarda  $Ct^{Ort}$  değerleri ( $21.51\pm 4.77$  ve  $19.77\pm 4.81$ ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ).



Şekil 1. SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomların Ct gruplarına göre dağılımı

Tablo 3'de SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomlar ve  $Ct$  grupları arasındaki ilişkinin dağılımı verilmiştir (Şekil 1). Semptom ve  $Ct$  grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ateş, halsizlik ve baş ağrısı semptomu olanlarda yüksek viral yük grubunun oranı orta viral yük grubunun oranından daha yüksek olarak bulunmuştur ( $\%43.1$  &  $\%34.1$ ;  $\%18.8$  &  $\%13.1$ ;  $\%16.3$  &  $\%11.6$ ) ( $p<0.05$ ). İshal semptomu olanlarda ise yüksek viral yük grubunun oranı ( $\%3.8$ ) orta viral yük grubunun oranından ( $\%6.5$ ) daha düşük olarak tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Temaslı olan ve olmayan 6-11, 12-15 ve 16-18 arası yaş gruplarında  $Ct^{Ort}$  değerleri ( $< 24$ ) ve semptom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Temaslı olanlarda orta viral yük grubunda olan hasta oranı  $\%69.3$  olup diğer yüksek viral yük grubu ( $\%62.4$ ) ve düşük viral yük grubundaki hastalardan yüksektir ( $p<0.05$ ). Asemptomatik ve temaslı hasta grubunda  $Ct^{Ort}$  değeri  $20.68\pm 4.88$  olarak tespit edilmiştir ve yüksek viral yük ( $< 24$ ) grubunda oldukları görülmüştür.

Asemptomatik ve semptomatik hasta grubundaki Ct değeri ortalamaları ( $Ct^{Ort}$  değeri  $19.84 \pm 4.70$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

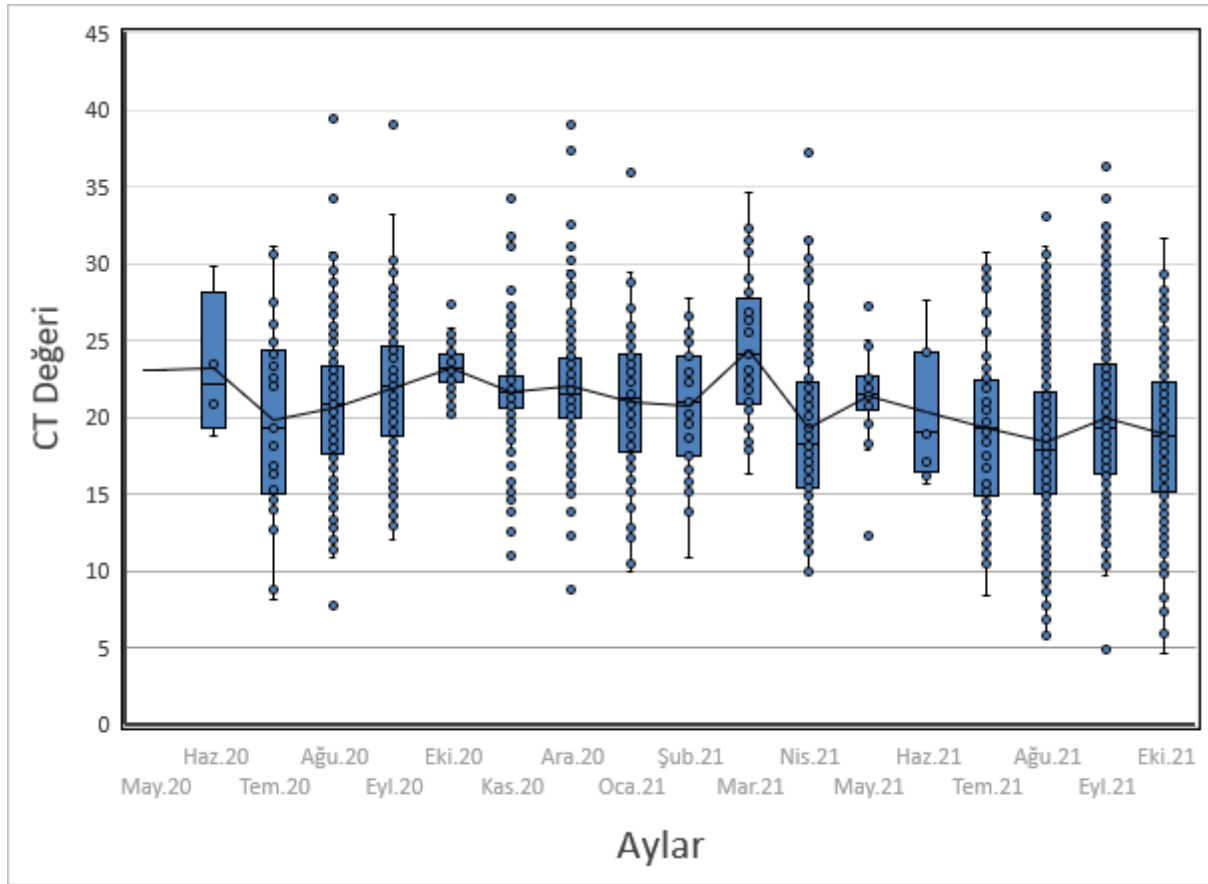
Asemptomatik hasta grubunun Ct değeri ortalamaları semptomatik hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 3.** SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomlar ve Ct grupları arasındaki ilişkinin dağılımı

Semptom	Yok/Var	Ct grupları			P
		Yüksek viral yük Sayı (%)	Orta viral yük Sayı (%)	Düşük viral yük Sayı (%)	
Ateş	Yok	1358 (56.9)	363 (65.9)	18 (56.3)	<0.001
	Var	1030 (43.1)	188 (34.1)	14 (43.8)	
Öksürük	Yok	1689 (70.7)	409 (74.2)	22 (68.8)	0.241
	Var	699 (29.3)	142 (25.8)	10 (31.3)	
Solunum sıkıntısı	Yok	2341 (98)	541 (98.2)	31 (96.9)	0.866
	Var	47 (2)	10 (1.8)	1 (3.1)	
Boğaz ağrısı	Yok	1784 (74.7)	435 (78.9)	26 (81.3)	0.086
	Var	604 (25.3)	116 (21.1)	6 (18.8)	
Halsizlik	Yok	1938 (81.2)	479 (86.9)	29 (90.6)	0.003
	Var	450 (18.8)	72 (13.1)	3 (9.4)	
Baş ağrısı	Yok	1998 (83.7)	487 (88.4)	25 (78.1)	0.011
	Var	390 (16.3)	64 (11.6)	7 (21.9)	
Kas eklem ağrısı	Yok	2054 (86)	479 (86.9)	26 (81.3)	0.618
	Var	334 (14)	72 (13.1)	6 (18.8)	
Karın ağrısı	Yok	2338 (97.9)	529 (96)	31 (96.9)	0.052
	Var	50 (2.1)	22 (4)	1 (3.1)	
İshal	Yok	2297 (96.2)	515 (93.5)	31 (96.9)	0.017
	Var	91 (3.8)	36 (6.5)	1 (3.1)	
Bulantı kusma	Yok	2254 (94.4)	526 (95.5)	31 (96.9)	0.512
	Var	134 (5.6)	25 (4.5)	1 (3.1)	
Konjonktivit	Yok	2383 (99.8)	550 (99.8)	32 (100)	0.929
	Var	5 (0.2)	1 (0.2)	0 (0)	
Koku tat alamama	Yok	2230 (93.4)	501 (90.9)	29 (90.6)	0.113
	Var	158 (6.6)	50 (9.1)	3 (9.4)	
Burun akıntısı	Yok	2190 (91.7)	516 (93.6)	29 (90.6)	0.302
	Var	198 (8.3)	35 (6.4)	3 (9.4)	
Temas	Yok	898 (37.6)	169 (30.7)	18 (56.3)	0.002
	Var	1490 (62.4)	382 (69.3)	14 (43.8)	

SARS-CoV-2 pozitif çocuk hasta sayısı ve  $Ct^{Ort}$  değerleri altı aylık dilimler halinde Şekil 2'de verilmiştir. Aylara göre  $Ct^{Ort}$  değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Son altı ay grubundaki  $Ct^{Ort}$  değeri ( $19.18 \pm 4.87$ ) ile ilk altı ay gruplarında  $Ct^{Ort}$

değeri ( $21.44 \pm 4.54$ ) ortalamaları istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). 2021 yılının Temmuz, Ağustos, Eylül ve Ekim Döneminde tespit edilen  $Ct^{Ort}$  değeri diğer dönemlere göre daha düşük olarak saptanmıştır ( $19.18 \pm 4.87$ ).



Şekil 2. SARS-CoV-2 pozitif çocukların aylık periyotlar halinde sayı ve Ct değeri ortalamaları

## Tartışma

COVID-19 pandemisinin ilk dönemlerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ağırlıklı olarak yetişkin hasta grubunda tanımlanmıştır. COVID-19'lu yetişkin hastalarda ölüm oranının %10.5 olduğunu belirlenmiştir.<sup>19</sup> Ayrıca COVID-19 tanısı alan hasta grubunda pediatrik popülasyon oranının %7'den daha düşük olduğu ve bu hasta grubunda hastalığın prognozunun daha hafif seyrettiği bildirilmiştir.<sup>20</sup> Pandeminin ilerleyen dönemlerinde COVID-19'un pediatrik popülasyonda artış göstermesi ile birlikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif olan çocukların sosyo-demografik özellikleri, bulaş kaynağı, klinik, laboratuvar ve radyografik bulguları incelenmiştir.<sup>6,8,14,19,21</sup> Çocuklarda COVID-19 hastalığının şiddeti yetişkinlere kıyasla daha hafif olduğu için radyolojik tetkikler radyasyon maruziyeti nedeniyle önerilmemiştir.<sup>21</sup> Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında qRT-PCR testi pediatrik hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun takibinde ve diğer viral

solunum yolu etkenlerinden ayrıca tanıda tüm dünyada yaygın olarak uygulanmıştır.

Ülkemizde SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanan pediatrik hasta grubunda en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, kas-eklem, boğaz ağrısı ve koku-tat alamama olarak bildirilmiştir.<sup>15,21-24</sup> Bu çalışmada ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif olan çocuk hastalarda en sık görülen semptomlar sırasıyla ateş %41.5, öksürük %28.6 ve boğaz ağrısı %24.4 olarak belirlenmiştir. Çocuk hastalarda görülen diğer yaygın semptomlar halsizlik (%17.7), baş ağrısı (%15.5), kas-eklem ağrısı (%13.9), burun akıntısı (%7.9) ve koku-tat alamama (%7.1)'dir. Bununla birlikte konjoktivit (%0.2) en az sıklıkla görülen semptomdur. Bu çalışmada beş yaşından küçük çocuklarda en sık görülen semptom ateş (%57.6) olarak belirlenmiştir. 16-18 yaş grubundaki hastalarda öksürük (%34.8), boğaz ağrısı (%33.1) ve solunum sıkıntısı (%3.2) görülürken bu yaş grubunda ağırlıklı olarak



görülen ekstrapulmoner semptomlar halsizlik (%23.5), baş ağrısı (%22.1), kas-eklem ağrısı (%20) ve koku-tat alamama (%12.5)'dir. Bu çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif olan çocuk hastalar içerisinde yatış yapılan hastaların oranı %4.51 olarak belirlenmiştir. Yatış yapılan hastalarda sıklıkla saptanan semptomlar ateş (%64.9), solunum sıkıntısı (%5.2), karın ağrısı (%8.2) ve bulantı-kusma (%9.7) olmakla birlikte bu semptomların evde izolasyon uygulanan hastalara kıyasla daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif olan pediatrik hastalarda tüm yaş gruplarında hastalığa yakalanma açısından herhangi bir cinsiyet farkı olmadığı belirlenmiştir.<sup>15,21,22</sup> Çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif olan çocuk hastalarda RT-qPCR sonucu elde edilen Ct değerinin enfeksiyonun klinik seyri ve bulaş riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.<sup>21,25-28</sup> Literatürde Ct değeri ve yaş grupları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Lyngse ve arkadaşları<sup>26</sup> yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada hem bulaşma hızı hem de bulaşma riski açısından daha küçük çocukların daha büyük çocuklara kıyasla daha bulaştırıcı olduğunu saptamışlardır ancak, Ct değerlerinin dağılımı ile yaş grupları arasında herhangi bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada altta yatan hastalık, cinsiyet ve yaş ile Ct değeri arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.<sup>15</sup> Ancak diğer araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda semptomatik çocuklarda Ct değerini asemptomatik çocuklara kıyasla daha düşük olarak bildirmişlerdir.<sup>8,25,28</sup> Ayrıca yenidoğan ve <5 yaş altındaki çocuklarda Ct değerinin diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğu ve potansiyel bulaş kaynağı olarak pediatrik popülasyonda yaş gruplarının önemli olduğu belirlenmiştir.<sup>27,29</sup> Bu çalışmalara benzer bir şekilde çalışmamızda Ct değeri ortalamaları bakımından en az bir yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p =0.044). Çalışmamızda yer alan SARS-CoV-2 pozitif asemptomatik ve

semptomatik çocuk hastaların Ct değerleri düşüktür (<24) ve hastalar yüksek risk grubunda yer almaktadır.

Bu çalışmada COVID-19 semptomları ve Ct değeri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ateş semptomunun Ct değerinin tüm yaş gruplarında düşük olduğu (<24) belirlenmiştir. Ateş semptomu hastaların %41.5'da saptanan majör semptom olup ağırlıklı olarak ≤5 yaşın altındaki çocuk hastalarda (%57.6) tespit edilmiştir. Ayrıca SARS-CoV-2 pozitif çocuklarda semptomlar ve Ct grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde özellikle ateş (%43.1), halsizlik (%18.8) ve baş ağrısı (%16.3) semptomu gösteren hastaların yüksek viral yük grubunda olduğu saptanmıştır. Çalışmada yer alan SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif çocuklarda hastalığın şiddetinin hafif seyrettiği saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda temaslı olup hiçbir semptom göstermeyen (%36.5) hastaların Ct ortalama değeri <24'tür (20.68±4.88) ve bu asemptomatik hastalar yüksek viral yük grubunda yer almaktadır. Bu nedenle yüksek viral yük grubunda olan asemptomatik hastalar enfeksiyonun yayılmasında büyük bir risk oluşturdukları için bu hasta grubu ile şüpheli temaslı olan bireylerin takibi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda yer alan temaslı hastaların çoğunun COVID-19'lu aile üyelerinden birine maruz kalması nedeniyle viral yüklerinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı potansiyel bulaştırıcılıkları yüksek olan bu temaslı grubunun takibi, kontrolü ve izolasyonu halk sağlığı açısından önemli bir noktadır.

Çalışmanın gerçekleştirildiği 18 aylık periyotta hasta sayısı ile aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0.001). Özellikle 2021'de tam kapanma döneminin sona erdiği Temmuz (n=91), ve Ağustos (n=558) ayları ile okullarda yüz yüze eğitime geçildiği Eylül (604) ve Ekim (492) aylarında saptanan Ct<sup>ort</sup> ortalama değeri diğer aylara göre düşüktür. Bu dönemlerde ülkemizde COVID-19'lu hastalarda SARS-CoV-2 Delta varyantı yayılmaya başlamış ve Eylül ayında hastaların %99'unda saptanan baskın varyant olarak bildirilmiştir.<sup>30</sup> Çalışmamızda

literatürle uyumlu olarak Eylül ayı SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif hasta sayısının en yüksek oranda görüldüğü ay olmuştur. Bu sonucun bulaşıcılığı yüksek olan Delta varyantının hasta popülasyonunda baskın hale gelmesinden kaynakladığını düşünmekteyiz.

Bu çalışma yaş grupları, semptom ve Ct değeri arasındaki ilişkinin geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirildiği literatürdeki nadir retrospektif çalışmalardan biridir. Özellikle COVID-19 ile enfekte çocuk hastalarda ateş, halsizlik ve baş ağrısı semptomlarının yüksek viral yükle ilişkilendirilebileceğini ve bu hasta grubunda Ct değerinin yorumlanmasının hastalığın klinik seyrinin takibinde ve enfeksiyonun kontrolünde büyük katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmadaki kısıtlılıklar; bu çalışmanın tek merkezli olması ve süreç içerisinde temin edilen kitlerin farklı üreticilere ait olması nedeniyle sonuçların standardizasyonunun sağlandığına dair yeterli kanıtımızın olmamasıdır.

**Yazar katkısı:** Fikir/Kavram: GB; Tasarım: GB; Veri Toplama ve İşleme: GB,HG,TB,MA,NK,GA; Analiz ve Yorum: GB,MA,NK; Makale Yazımı: GB,HG,TB,GA.

**Mali destek:** Bu çalışma herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar hiçbir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemektedir.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>. Erişim Tarihi:9.04.2022.
2. World Health Organization. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Erişim Tarihi:19.04.2022.
3. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/>

item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2022. Erişim Tarihi:23.06.2022.

4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355-68. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.
5. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7111e2.htm>. Erişim Tarihi:22.03.2022.
6. Wald ER, Schmit KM, Gusland DY. A Pediatric infectious disease perspective on COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):1660-66. doi: 10.1093/cid/ciaa1095.
7. Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X, et al. Children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: Epidemiology, clinical course and viral loads. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):e388-e392. doi: 10.1097/INF.0000000000002899.
8. Afonso ET, Marques SM, Costa LDC, et al. Secondary household transmission of SARS-CoV-2 among children and adolescents: Clinical and epidemiological aspects. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(1):162-175. doi: 10.1002/ppul.25711.
9. Yung CF, Kam KQ, Chong CY, et al. Household transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from adults to children. *J Pediatr.* 2020;225:249-51. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.009.
10. Dus-Ilnicka I, Szymczak A, Malodobra-Mazur M, Tokarski M. Role of laboratory medicine in SARS-CoV-2 diagnostics. lessons learned from a pandemic. *Healthcare.* 2021;9(7):915. doi: 10.3390/healthcare9070915.
11. Moreno-Contreras J, Espinoza MA, Sandoval-Jaime C, et al. Saliva sampling and its direct lysis, an excellent option to increase the number of SARS-CoV-2 diagnostic tests in settings with supply shortages. *J Clin Microbiol.* 2020;58(10): e01659-20. doi: 10.1128/JCM.01659-20.

12. Yuan X, Yang C, He Q, et al. Current and perspective diagnostic techniques for COVID-19. *ACS Infect Dis.* 2020;6(8):1998–2016. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.009.
13. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A Narrative systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther.* 2020; 9:573-86. doi: 10.1007/s40121-020-00324-3.
14. Tom MR, Mina, MJ. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2252–54. doi: 10.1093/cid/ciaa619.
15. Aykac K, Yayla BCC, Ozsurekci Y, et al. The association of viral load and disease severity in children with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(5):3077-83. doi: 10.1002/jmv.26853.
16. Sarkar B, Sinha RN, Sarkar K. Initial viral load of a COVID19-infected case indicated by its cycle threshold value of polymerase chain reaction could be used as a predictor of its transmissibility-an experience from Gujarat, India. *Indian J Community Med.* 2020;45(3):278–282. doi: 10.4103/ijcm.IJCM\_593\_20.
17. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39:1059-61.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. 4 Mart 2022'de erişildi.
19. Bai Y, Gao L, Wang X, et al. Epidemiological characteristics and clinical manifestations of pediatric patients with COVID-19 in China: A multicenter retrospective study. *Pediatr Investig.* 2021;12;5(3):e12282. doi: 10.1002/ped4.12282.
20. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-95. doi: 10.1111/apa.15270.
21. Berksoy E, Kanik A, Çiçek A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(12):3674-81. doi: 10.1002/ppul.25654.
22. Şık N, Özlü C, Asrak HK, ve ark. Çocuk acil serviste SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan olguların değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(4):629-637. doi:10.5578/mb.70086.
23. 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. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e236.
24. Özgökçe ÖB, Akça M, Bozlu G, Türkegün M, Kuyucu N. Covid 19 pandemisinin erken döneminde SARS-CoV-2 ile enfekte çocukların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2022; 15((Özel Sayı-1) 21. Mersin Pediatri Günleri Bildiri Kitabı): 157-169.
25. Kocielek LK, Muller WJ, Yee R, et al. Comparison of upper respiratory viral load distributions in asymptomatic and symptomatic children diagnosed with SARS-CoV-2 infection in pediatric hospital testing programs. *J Clin Microbiol.* 2020;59(1):e02593-20. doi:10.1128/JCM.02593-20.
26. Lyngse FP, Molbak K, Skov RL, et al. Increased transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 by age and viral load. *Nat Commun.* 2021;12(1):7251. doi: 10.1038/s41467-021-27202-x.
27. Strutner J, Ramchandrar N, Dubey S, et al. Comparison of RT-PCR cycle threshold values from respiratory specimens in symptomatic and asymptomatic children with SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis.* 2021:ciab403. doi: 10.1093/cid/ciab403.
28. Kam KQ, Thoon KC, Maiwald M, et al. SARS-CoV-2 viral RNA load dynamics in the nasopharynx of infected children. *Epidemiol Infect.*

2021;149:e18.

10.1017/S095026882100008X.

29. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. Pediatric severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical presentation, infectivity, and immune responses. *J Pediatr.* 2020;227:45-52.e5.
30. Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Agoramoorthy G, Lee SS. A Paradigm shift in the combination changes of SARS-CoV-2 variants and increased spread of Delta variant (B.1.617.2) across the World. *Aging Dis.* 2022;13(3):927-942.