



Pediyatrik Romatoloji Hastalarında COVID-19 Etkisi

COVID-19 Effect in Pediatric Rheumatology Patients

Tuğba Limon¹(ID), Gülşah Kaya Aksoy²(ID), Sema Akman²(ID), Mustafa Koyun²(ID), Gözde Öngüt⁴(ID), Derya Mutlu⁴(ID), Elif Çomak²(ID), Tuğçe Tural Kara³(ID), Özlem Koyuncu Özyurt⁴(ID)

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁴ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Makale atfı: Limon T, Kaya Aksoy G, Akman S, Koyun M, Öngüt G, Mutlu D ve ark. Pediyatrik romatoloji hastalarında COVID-19 etkisi. J Pediatr Inf 2024;18(2):72-79.

Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisi sırasında romatizmal hastalığı olan pediyatrik hastalarda SARS-CoV-2 seroprevalansını belirlemek, romatizmal hastalık için kullanılan ilaçların seroprevalans üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında 2-18 yaş arası romatolojik hastalık tanılı ve takip süresi altı aydan fazla olan 170 hasta çalışmaya dahil edildi. SARS-CoV-2 spike proteininin S1 alanına karşı anti-SARS-CoV-2 antikorları, bir mikro ELISA kiti ile araştırıldı.

Bulgular: Yüz yetmiş hastanın 92 (%54.1)'si kadındı ve yaş ortalaması 12.16 ± 4.18 idi. *MEFV* mutasyonu hastaların 131'inde araştırıldı. Hastaların %14.7'si steroid, %16.5'i biyolojik ajan kullanmaktaydı. Anti-SARS-CoV-2 IgG antikorlu hastaların 40 (%23.5)'inde pozitifliği. *MEFV* mutasyonu olan ve olmayan hastaların IgG seropozitifliği benzerdi ($p=0.991$). Biyolojik ajan kullanan hastaların %25'inde, kullanmayanların ise %23.2'sinde IgG pozitifliği ($p=0.505$). Hastaların 38 (%22.4)'ünde COVID-19 tanılı bir kişi ile yakın temas öyküsü bulunmaktaydı. Otuz iki (%18.9) hastaya SARS-CoV-2 için PCR testi uygulandı. Bu 32 hastanın %28.1'inde IgG pozitifliği. Pandemi döneminde 19 (%11.2)'unda hastalıklarının yeni bir semptomu/belirtisi vardı. Seropozitif grupta yeni semptom/belirtisi olan hasta oranı seronegatif gruptan daha yüksekti (%20.0'ye karşı %8.5, $p=0.046$).

Sonuç: Romatizmal hastalık tanılı çocuklarda SARS-CoV-2 seroprevalansını %23.5 olarak bulunmuştur. Primer hastalığın dağılımı ve kullanılan medikal tedaviler seropozitif ve seronegatif hastalar arasında benzerdi. Hastalığının yeni semptomu/belirtisi olan hastaların seropozitif grupta seronegatif gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pediyatri, COVID-19, pediyatrik romatoloji

Abstract

Objective: This study aimed to determine the seroprevalence of SARS-CoV-2 in pediatric patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic and to evaluate the effects of medication used for rheumatic disease on seroprevalence.

Material and Methods: Between September 2020 and September 2021, 170 patients aged 2-18 years with a diagnosis of rheumatological disease and with a follow-up period of higher than six months were included in the study. Anti-SARS-CoV-2 antibodies against the S1 domain of the SARS-CoV-2 spike protein were investigated with a micro ELISA kit.

Results: Of the 170 patients, 92 (54.1%) were females, and the mean age was 12.16 ± 4.18 years. *MEFV* mutation was investigated in 131 of the patients. Of the patients, 14.7% were on steroids and 16.5% were on biologic agents. Anti-SARS-CoV-2 IgG antibody was positive in 40 (23.5%) of the patients. IgG seropositivity of the patients with and without *MEFV* mutation were similar ($p=0.991$). IgG was positive in 25% of the patients with biologic agents and in 23.2% of those who did not ($p=0.505$). Thirty-eight (22.4%) of the patients had close contact with an individual diagnosed with COVID-19. Thirty two (18.9%) patients underwent PCR testing for SARS-CoV-2. Of these 32 patients, 28.1% were positive for IgG. During the pandemic period, 19 (11.2%) had a new symptom/sign of their disease. The rate of patients with a new symptom/sign was higher in the seropositive group than in the seronegative group (20.0% vs. 8.5%, $p=0.046$).

Conclusion: We found that SARS-CoV-2 seroprevalence was 23.5% in children with a diagnosis of rheumatic disease. The distribution of the primary disease and medical therapies used were similar between seropositive and seronegative patients. We found that patients with a new symptom/sign of their disease was higher in the seropositive group than in the seronegative group.

Keywords: Pediatrics, COVID-19, pediatric rheumatology

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Tuğba Limon

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

E-mail: tugbaemirlimon@gmail.com

Geliş Tarihi: 08.04.2023

Kabul Tarihi: 27.08.2023

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 26.06.2024

Giriş

COVID-19, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen yeni tip koronavirüsün neden olduğu bir solunum yolu hastalığıdır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020 tarihinde küresel acil durum ilan edilmiş ve salgın 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak tanımlanmıştır. Pandemi döneminde en az etkilenen grup, çocuklar olmuştur (3,4). Ancak risk altındaki bazı hasta grupları, yetişkinlere benzer şekilde çocukluk çağında tanımlanmıştır (5,6). Romatizmal bir hastalığı olan çocuk hastalar [Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), juvenil idiyopatik artrit (JIA), sistemik lupus eritematozis (SLE) vb.], hastalığın kendisinden kaynaklanan immün disregülasyonun yanı sıra kullanılan immünregülatör veya immünsupresif ilaçlar nedeniyle enfeksiyon hastalıkları açısından artmış risk altındadır. Bununla birlikte, COVID-19 hastalığının romatizmal hastalığı olan çocuklar üzerinde de orta derecede seyrettiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (7-9).

Romatizmal hastalık tanısı almış kişilerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu sıklığını inceleyen ve 46 çalışmayı içeren bir meta-analizde, 46 çalışmanın 15'inde sıklığın arttığı, dördünde azaldığı, 27'sinde ise fark olmadığı bildirilmiştir (10). Aynı çalışma, romatizmal hastalığı olanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu prevalansının normal popülasyona göre 1.53 kat (%95 CI 1.16-2.01) arttığını göstermiştir (10). Walters ve arkadaşları romatizmal hastalığı olan 262 çocuk hastayı daha önce SARS-CoV-2 IgG ile enfeksiyon varlığı açısından taramış ve 262 hastanın 35 (%13)'ünde SARS-CoV-2 IgG antikorlarının pozitif olduğunu tespit etmiştir (9). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, juvenil idiyopatik artrit tanısı olan 345 çocuk hastanın sadece ikisinde COVID-19 için PCR pozitif bulunmuştur (11).

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında romatizmal hastalık tanısı alan çocuk hastalarda SARS-CoV-2 seroprevalansını belirlemeyi, romatizmal hastalık için kullanılan immünsupresif ilaçların ve biyolojik ajanların seroprevalans üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi ve takip aşamasındaki aksaklıklarla birlikte uygulanan tedavi değişikliklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Eylül 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Romatoloji Ünitesinde takip edilen, romatolojik hastalık tanısı olan 2-18 yaş arası 170 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar "basit rastgele örnekleme" yöntemi kullanılarak seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Tanıdan sonra takip süresi > altı ay,
- Birincil hastalık için tıbbi tedavilerle uyumlu olmak,
- COVID-19'a karşı aşılınmamış olmak.

Romatizmal hastalığına ek olarak bağışıklık sistemini basılayacak ek bir kronik hastalığı olan, tıbbi kayıtlarına ulaşıl-

mayan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 21.10.2020, Karar no: 799). Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar ve aileleri bilgilendirilmiş ve imzalı gönüllü onam formları alınmıştır. Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu (Proje No: 5647) tarafından desteklenmiştir.

Tüm hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkların varlığı (obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, immün yetmezlik gibi), primer romatizmal hastalık ve tedavi rejimi (indüksiyon tedavisi, *MEFV* gen mutasyonu ve hastalık aktivite skorları) hakkında ayrıntılı veriler, COVID-19 hastalığının semptomları ve COVID-19'lu bir bireyle temas varlığı kaydedildi. Hastalık aktivite skorunu belirlemek üzere objektif değerlendirme için uluslararası kabul görmüş skorlama sistemleri kullanılmıştır (12-15). Laboratuvar sonuçları hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Pandemi döneminde hastaların maske, mesafe ve sosyal izolasyon kurallarına uyumu anketlerle değerlendirilmiştir. Pandemi süresince düzenli takiplerin devamlılığı, acil servis ziyaretleri, ilaçlara erişimde yaşanan zorluklar ve tıbbi tedavilerin ertelenmesine ilişkin bilgiler kaydedilmiştir.

SARS-CoV-2 antikorlarının tespiti için tüm hastalardan serum tüpüne 3 mL periferik venöz kan örneği alınmıştır. Örnekler çalışma zamanına kadar -20°C'de saklanmıştır. SARS-CoV-2 spike proteininin S1 alanına karşı anti-SARS-CoV-2 antikorları (IgG ve IgA) bir mikro ELISA kitiyle araştırılmıştır. Testler üreticinin tavsiyelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, İtalya). Sonuçlar, hasta numunesinin reaksiyon oranı hesaplanarak yarı kantitatif olarak değerlendirilmiştir (<0.9 negatif; ≥0.9 ile <1.1 sınırdaki; ≥1.1 pozitif).

İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ± standart sapma ve uygun olduğunda medyan (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak sunulmuştur. Dağılımın normalliğini değerlendirmek için Shapiro Wilk testi, histogram ve Q-Q grafikleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri analiz etmek için Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için değişkenler normal dağılım gösterdiğinde Student's t-testi, aksi durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler Windows için SPSS versiyon 21.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. P değerlerinin < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığı göstermek için kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların Demografik Özellikleri

Yüz yetmiş hastanın 92 (%54.1)'si kadındı ve ortalama yaş 12.16 ± 4.18 yıldı. Tanı anındaki ortalama yaş 7.59 (IQR 4.33-

11.30) yıl ve ortalanca takip süresi 3.24 (IQR 1.87-5.99) yıldır. Eşlik eden hastalıkların sıklığı şu şekildedir: Obezite %4.7 (n= 8), hipertansiyon %9.4 (n= 16) ve kronik böbrek hastalığı %5.3 (n= 9).

Hastaların primer romatolojik tanılarına göre dağılımı aşağıdaki gibiydi: 72 (%42.4) FMF, 50 (%29.4) JIA, 17 (%10.0) SLE, 12 (%7.1) Behçet hastalığı, 9 (%5.3) vaskülit, yedi (%4.1) nadir otoenflamatuvar hastalık ve birer hastada skleroderma ve dermatomyozit saptandı (Şekil 1). JIA'lı 50 hastanın 22 (%12.9)'si oligoartiküler, dört poliartiküler (%2.4)'ü, 14 sistemik (%8.2)'ü, sekiz entezit ilişkili artrit (%4.7)'i ve iki psoriatik artrit (%1.2)'si idi. *MEFV* mutasyonu 72'si FMF, 22'si JIA, 12'si Behçet hastalığı, dokuzu vaskülit ve geri kalanı diğer otoenflamatuvar hastalıklar olmak üzere 131 hastada araştırılmıştır. Hastaların %16.5 (n= 28)'inde homozigot mutasyonlar, %25.3 (n= 43)'ünde heterozigot mutasyonlar ve %7.1 (n= 12)'inde kombine heterozigot mutasyonlar bulunurken, 48 (%28.2) hastada *MEFV* mutasyonu saptanmamıştır. En yaygın mutasyonlar *M694V* (n= 37), *E148Q* (n= 12) ve *V726A* (n= 6) idi.

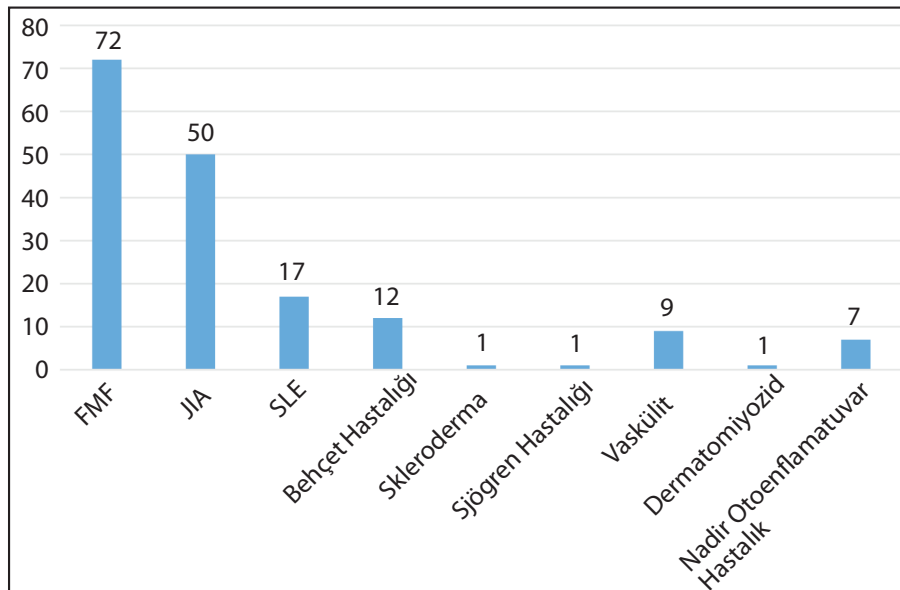
Çalışma grubumuzdaki yetmiş üç hasta (%42.9) tanı anında indüksiyon tedavisi almıştır. İdame tedavisinde kullanılan güncel tedaviler aşağıdaki gibidir: 101 hasta (%59.4) kolşisin, 49 hasta (%28.8) hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD), 25 hasta (%14.7) steroid ve 28 hasta (%16.5) biyolojik ajanlar almıştır. En sık kullanılan DMARD metotreksat (n= 48, %98) olup sadece bir hasta (%2) salazoprin kullanmıştır. Kullanılan medyan steroid dozu 7.75 mg (minimum 2 mg-maksimum 32 mg) idi. Biyolojik ajanların dağılımı şu şekildedir; etanercept altı, adalimumab dört, tocilizumab iki, infliximab üç, anakinra dört, canakinumab sekiz, rituksimab bir.

COVID-19 Pandemi Döneminin Özellikleri

Hastaların %92.9'u COVID-19 pandemisi döneminde izolasyon kurallarına dikkat ettiğini bildirmesine rağmen %40.6'sının seyahat öyküsü olduğu, %41.8'inin toplu taşıma kullandığı, %8.8'inin tatil amaçlı otel kullandığı ve %18.2'sinin düğün veya benzeri organizasyonlara katıldığı tespit edilmiştir. Hastaların 38 (%22.4)'i COVID-19 tanısı almış bir bireyle yakın temasta bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının varlığından şüphelenen 32 (%18.9) hastaya SARS-CoV-2 tespiti için PCR testi yapılmıştır; sadece dört (%2.4) hastanın PCR testi pozitif çıkmıştır.

Seropozitif Hastalarda COVID-19'un Klinik Seyri

İlk hasta, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastası olan ve hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 17 yaşında bir kız çocuğuydu. Hastaneye yatışının 28. gününde SARS-CoV-2 tespit edilmiş ve hastaya nazal oksijen desteği verilmiştir. Klinik remisyonun ardından hasta taburcu edilmiştir. İkinci hasta, ailevi Akdeniz ateşi (FMF) olan 13 yaşında bir erkek, aile teması sonrasında yorgunluk yaşadından sonra SARS-CoV-2 testi pozitif çıktı. Kolşisin tedavisine devam etti ve enfeksiyonu evde yöneterek izolasyon döneminin sonunda klinik iyileşme sağladı. FMF'li dokuz yaşında bir erkek olan üçüncü hasta, kontrol amaçlı bir PCR testinden sonra asemptomatik kalmıştır. Evde klinik izolasyon sürecinin tamamlanmasıyla, hastanın SARS-CoV-2 testi negatif çıkmış ve hasta tamamen iyileşmiştir. Son hasta, infliximab tedavisi gören Takayasu arteriti olan 18 yaşında bir kız, öksürük ve baş ağrısı şikayetleriyle acil servise başvurmuştur. Biyolojik ajan kullanımı nedeniyle takip için hastaneye yatırıldı, ancak nazal oksijen gerekmedi. Hasta bir hafta sonra tam şifa ile taburcu edilmiştir. Hastaların hiçbirinde ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmemiştir.



Şekil 1. Birincil romatolojik tanıya göre hastaların dağılımı.

COVID-19 Seroloji Sonuçları ve Gruplar Arasındaki Dağılım

Anti-SARS-CoV-2 IgG antikorlu hastaların 40 (%23.5)'inde pozitif. SARS-CoV-2 IgG seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet, yaş ortalaması, ortanca tanı yaşı, ortanca takip süresi ve primer hastalık tanı dağılımı benzerdi (Tablo 1). IgG seropozitiflik oranları farklı romatizmal hastalıklarda benzerdi. *MEFV* mutasyonu olan ve olmayan hastaların IgG seropozitiflik oranları benzer bulunmuştur ($p=0.991$). IgG seropozitifliği M694V mutasyonu olan hastalarda %32.4, E148Q mutasyonu olan hastalarda %8.3 ve V726A mutasyonu olan hastalarda %16.4 idi; gruplar arasındaki dağılım benzerdi ($p=0.218$).

Kolşisin veya biyolojik ajan kullanan hastaların yüzdesi seropozitif ve seronegatif gruplar arasında benzerdi (sırasıyla $p=0.396$ ve 0.505) (Tablo 1). Steroid kullanan hastalarda IgG seropozitiflik oranı daha düşük olmasına rağmen, bu fark anlamlı değildi (%32.0'a karşı %68.0, $p=0.202$). IgG seropozitif has-

taların mevcut tıbbi tedavileri incelendiğinde; 24 (%60)'ünün kolşisin, 12 (%30)'sinin DMARD, 9 (%22.5)'unun steroid ve 7 (%17.5)'sinin biyolojik tedavi kullandığı görülmüştür.

Hastaların %11.2 ($n=19$)'sinde SARS-CoV-2 IgA seropozitifliği tespit edilmiştir. Demografik özellikler ve tedaviyle ilgili değişkenler IgA seropozitif ve seronegatif gruplar arasında benzerdi (Tablo 2). AAA tanısıyla takip edilen hastalarda seropozitiflik oranları diğer tanılara göre daha düşüktü ($p=0.022$).

COVID-19 tanısı almış bir bireyle yakın teması olan hastalarda IgA seropozitifliği %21.1 ve IgG seropozitifliği %25.0 olarak bulunmuştur. SARS-CoV-2 PCR testi yapılan 32 hastanın %28.1'inde IgG ve %14.3'ünde IgA antikorları pozitif bulunmuştur. PCR pozitifliği olan dört hastanın üçünde (%75.0) IgG seropozitifliği görülmesine rağmen IgA seropozitifliği saptanmamıştır. SARS-CoV-2 PCR incelemesi ile SARS-CoV-2 seroprevalans değerlendirmesi arasındaki medyan süre 10.3 hafta (minimum 2.4 - maksimum 19.8 hafta) idi.

Tablo 1. Anti-SARS-CoV-2 IgG için seropozitif ve seronegatif olan hastaların özellikleri

Değişken	Anti-SARS-CoV-2 IgG Negatif Hastalar (n= 130)	Anti-SARS-CoV-2 IgG Pozitif Hastalar (n= 40)	p
Yaş (Yıl)	11.96 ± 4.19	12.80 ± 4.14	0.528
Cinsiyet (%)			
Kadın	67 (%72.8)	25 (%27.2)	0.150
Tanıda Ortanca Yaş (Yıl)	7.56 ± 4.03	8.69 ± 4.75	0.195
Tanıdan Sonra Ortanca Takip Süresi (Yıl)	4.39 ± 3.27	4.11 ± 3.19	0.891
Tanı (%)			
-FMF ve Diğer Otoenflamatuvar Hastalıklar	62 (%78.5)	17 (%21.5)	0.166
- 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)	
- Vaskülit	5 (%55.6)	4 (%44.4)	
<i>MEFV</i> Mutasyonu			0.991
- Homozigot	30 (%75.0)	10 (%25.0)	
- Heterozigot	33 (%76.7)	10 (%23.3)	
- Mutasyon yok	36 (%75.0)	12 (%25.0)	
Kolşisin Kullanımının Varlığı			0.396
Evet	76 (%75.2)	25 (%24.8)	
Hayır	54 (%78.2)	15 (%21.7)	
Kolşisin Dozu (mg/gün)	1.09 ± 0.44	1.13 ± 0.42	0.842
DMARD Kullanımı			0.499
Evet	37 (%75.5)	12 (%24.5)	
Hayır	93 (%76.9)	28 (%23.1)	
Steroid Kullanımı			0.202
Evet	17 (%68.0)	8 (%32.0)	
Hayır	113 (%77.9)	32 (%22.1)	
Ortanca Steroid Kullanımı (mg/gün)	10.50 ± 8.91	14.71 ± 11.95	0.333
Biyolojik Ajan Kullanımı			0.505
Evet	21 (%75.0)	7 (%25.0)	
Hayır	109 (%76.8)	33 (%23.2)	
Birincil Hastalıkta Yeni Belirti/Bulgu	11 (%8.5)	8 (%20.0)	0.046
Birincil Hastalık Reaktivasyonu	20 (%15.0)	9 (%21.2)	0.450

Tablo 2. Anti-SARS-CoV-2 IgA için seropozitif ve seronegatif olan hastaların özellikleri

Değişken	Anti-SARS-CoV-2 IgA Negatif Hastalar (n=151)	Anti-SARS-CoV-2 IgA Pozitif Hastalar (n=19)	p
Yaş (Yıl)	12.15 ± 4.16	12.25 ± 4.44	0.883
Cinsiyet (%)			
Kadın	81 (%88.0)	11 (%12.0)	0.460
Tanıda Ortanca Yaş (Yıl)	7.83 ± 4.25	7.79 ± 4.08	0.671
Tanıdan Sonra Ortanca Takip Süresi (Yıl)	4.31 ± 3.22	4.45 ± 3.53	0.459
Tanı (%)			
-FMF ve Diğer Otoenflamatuvar Hastalıklar	75 (%94.9)	4 (%5.1)	0.022
- Juvenil idiyopatik artrit	43 (%86.0)	7 (%14.0)	
- SLE ve diğer otoantikör ilişkili hastalıklar	16 (%80.0)	4 (%20.0)	
- Behçet hastalığı	10 (%83.3)	2 (%16.7)	
- Vaskülit	7 (%77.8)	2 (%22.2)	
MEFV Mutasyonu			
- Homozigot	35 (%87.5)	5 (%12.5)	0.777
- Heterozigot	40 (%93.0)	3 (%7.0)	
- Mutasyon yok	43 (%89.6)	5 (%10.4)	
Kolşisin Kullanımı			
Evet	91 (%90.1)	10 (%9.9)	0.345
Hayır	60 (%87.0)	9 (%13.0)	
Ortanca Kolşisin Dozu (mg/gün)	1.09 ± 0.43	1.20 ± 0.53	0.216
DMARD Kullanımı			
Evet	42 (%85.7)	7 (%14.3)	0.284
Hayır	109 (%90.1)	12 (%9.9)	
Steroid Kullanımı			
Evet	21 (%84.0)	4 (%16.0)	0.297
Hayır	130 (%89.7)	15 (%10.3)	
Ortanca Steroid Kullanımı (mg/gün)	11.64 ± 9.33	12.33 ± 15.37	0.200
Biyolojik Ajan Kullanımı			
Evet	22 (%78.6)	6 (%21.4)	0.067
Hayır	129 (%90.8)	13 (%9.2)	

Pandemi Sürecinde Romatizmal Hastalığı Olan Çocukların Hastalık Yönetimi

Pandemi döneminde 148 hasta (%87.1) düzenli takiplerine devam etmiştir. Sadece sekiz hasta (%4.7) doktoruyla iletişim sorunu yaşadığını; üç hasta (%1.8) kullandığı ilacı temin etmekte güçlük çektiğini bildirmiştir. Pandemi döneminde 24 (%14.1) hastanın hastalığında yeniden aktivasyon, 19 (%11.2) hastanın hastalığında ise yeni bir belirti/bulgu ortaya çıkmıştır. Hastalıklarında yeni semptomlar gelişen 19 hastanın 11'inin tanısı JIA idi. Bu hastaların dokuzunda yeni bir eklemde artrit ve ikisinde üveit vardı. FMF tanısı konan iki hastadan birinde oral aft, diğerinde ise erizipel benzeri döküntü vardı. Yeni semptomlar geliştiren iki SLE ve iki vaskülit hastasında farklı morfolojik yapıya sahip makülopapüler döküntüler tespit edildi. Son olarak, Behçet tanılı bir hastada genital aft ve TRAPS tanılı bir hastada döküntü gelişti. Doktor kararı ile altı hastanın (%3.5) medikal tedavileri ertelenmiştir (DMARD grubunda dört hasta, biyolojik ajan grubunda iki hasta). Seropozitif grupta hastalığında yeni bir belirti/bulgu ortaya çıkan hastaların oranı seronegatif gruba göre daha yüksekti. (%20.0'a karşı

%8.5, p= 0.046). Öte yandan, primer hastalık aktivasyonu sıklığı seronegatif grupta %15.0 iken seropozitif grupta %21.2 idi ve aradaki fark anlamlı değildi (p= 0.450).

Tartışma

Romatizmal hastalık tanısı olan çocuk hastalarda anti-SARS-CoV-2 IgG antikor seropozitiflik ve %23.5 anti-SARS-CoV-2 IgA antikor seropozitiflik oranı %11.2 olarak bulunmuştur. Polonya'da 62 JIA hastası ve 32 sağlıklı çocuk hastanın karşılaştırıldığı bir seroprevalans çalışmasında anti-SARS-CoV-2 IgG pozitifliği %4.8 ve anti-SARS-CoV-2 IgA pozitifliği %9.7 olarak bulunmuştur (16). Walters ve arkadaşlarının 262 pediyatrik romatoloji hastasını kapsayan çalışmasında, hastaların %13'ünde anti-SARS-CoV-2 IgG pozitif bulunmuştur (9). Brezilya'da 100 erişkin romatoloji hastasını içeren bir çalışmada anti-SARS-CoV-2 IgG seroprevalansı %14 olarak bulunmuştur (17).

Hastalarımızın anti-SARS-CoV-2 IgG antikor seropozitifliğinin tanısal dağılımı incelenmiş ve seropozitif ve seronegatif gruplar arasında birincil tanı dağılımının benzer olduğu

görülmüştür. Literatürde, COVID-19 sıklığının romatizmal hastalık tanıları arasında farklı olmadığını gösteren ve çalışmamızı destekleyen yayınlar bulunmaktadır (18-20). Çalışmamızda FMF, JIA ve SLE hastalarının sırasıyla %21.5, %22.0 ve %20.0'sinde anti-SARS-CoV-2 IgG antikoru pozitif bulunmuştur. Günendi ve arkadaşları 822 FMF hastasında COVID-19 prevalansını %7 olarak bulmuşlardır (21). Boyarchuk ve arkadaşları tarafından 51 JIA hastasında COVID-19 prevalansının araştırıldığı bir çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu %19.6 olarak bulunmuştur (22). Küresel Romatoloji Birliği tarafından pandeminin ilk altı ayı için yayınlanan raporda, romatolojik hastalığı olan 110 COVID-19 vakası bildirilmiştir; bu vakaların %36'sı romatoid artrit, %17'si psoriatik artrit ve %17'si SLE'dir (23).

COVID-19 için ilk süveyans raporlarında *MEFV* gen mutasyonunun yaygın olduğu Akdeniz havzasında hastalığın düşük insidans ve mortalite oranları, *MEFV* gen mutasyonunun COVID-19'a karşı koruyucu bir rol oynayabileceği hipotezini doğurmuştur (24). Çalışmamızda, SARS-CoV-2 seropozitiflik oranları *MEFV* mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında benzer bir dağılım göstermiştir. En yaygın mutasyon olan *M694V*'nin seropozitiflik oranı %32.4 iken, *E148Q*'nun seropozitiflik oranı %8.3 ve *V726A*'nın seropozitiflik oranı %16.4'tür.

Hastalarımızın kullandığı tıbbi tedaviler ile seropozitiflik oranları arasında herhangi bir fark bulamadık. İhara ve arkadaşlarının romatolojik hastalığı olan pediatrik hastalarda yaptığı çalışmaya benzer şekilde, hastaların kullandığı tıbbi tedaviler ile COVID-19 riski arasında bir korelasyon bulunamamıştır (25). Walters ve arkadaşları, romatizmal hastalık tanısı olan 262 çocuk hastada anti-SARS-CoV-2 IgG çalışmış ve seropozitif ve seronegatif gruplar arasında tıbbi tedavilerde bir fark gözlenmemiştir (9). Buna rağmen, Villacis-Nunez ve arkadaşları tarafından çocuk romatoloji hastaları üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, orta/yüksek doz kortikosteroid, mikofenolat ve rituksimab kullanımı hastaneye yatışıyla ilişkilendirilmiştir (26). Demir ve arkadaşları, biyolojik DMARD kullanan 436 hastanın 39'unda COVID-19 hastalığı geliştiğini göstermiştir (27). Romatizmal hastalığı olan 113 pediatrik SARS-CoV-2 enfekte hastanın klinik bulguları incelenmiş, hastaneye yatışı olan ve olmayan hastaların biyolojik tedavi dağılımları benzer bulunmuştur (25). Favalli ve arkadaşlarının çalışmasında, 300 yetişkin romatoloji hastasının anti-SARS-CoV-2 IgG, IgM ve IgA sonuçları COVID-19'un biyolojik ajanla ilişkili riski açısından karşılaştırılmış ve seropozitiflik oranlarının anti-TNF, abatacept, anti-IL6 veya JAK inhibitörleri kullanan gruplar arasında benzer şekilde dağıldığı gösterilmiştir (28).

Anti-SARS-CoV-2 IgG pozitif olan hastaların, negatif antikorlara göre hastalıklarında yeni semptom/bulgu oranının daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p = 0.046$). JIA'lı 62 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anti-SARS-CoV-2 IgA için seropozitif olan hastaların hastalık aktivitesinin seronegatif-

lere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (16). Yetişkin hastalarda COVID-19 ile primer hastalık aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmış ve COVID-19 tanısı alan hastaların %72.3'ünde yüksek hastalık aktivitesi saptanmıştır (29). Hügle ve arkadaşlarının 988 JIA kohortunda, 13 hasta PCR pozitif COVID-19 hastalığı ve bu hastaların beşi SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra primer hastalığın alevlenme belirtileri göstermiştir (30). Naddei ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, JIA hastalarının pandemi öncesi ve sonrası hastalık aktivasyonları karşılaştırılmış ve pandemi sonrası dönemde hastalık aktivitelerinin öncesine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (%16.9'a karşı %6.3, $p = 0.009$). Bu çalışmadaki yazarlar, yüksek hastalık aktivitesini, sosyal izolasyon nedeniyle yeterli fiziksel aktivite gösteremeyen çocuklarda enflamatuvar artrit riskinin artmasına bağlamışlardır (31).

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, tek bir merkezin deneyimini yansıtmaktadır ve sınırlı sayıda hastayı içermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının PCR örnekleme sonuçları olmadığından, bağışıklık sistemi baskılanmış hasta grubunda elde edilen verilerin virüsle karşılaşan tüm hastaları yansıtmadığı düşünülebilir. Aynı yaş grubundaki sağlıklı hastaların seropozitiflik oranları bilinmemektedir. Bu nedenle hasta grubumuzun sağlıklı popülasyonla karşılaştırılması yapılamamıştır. Son olarak, çalışma grubumuzda komorbid hastalıkların varlığı sınırlıdır. Tüm kısıtlılıklara rağmen pandeminin erken döneminde tasarlanmış olması, aşılama öncesi epidemiyolojik ve serolojik verileri yansıtmaması ve pandemi sürecinde bağışıklık sistemini baskıladığı bilinen medikal tedavi kullanan hasta grubunun yaşadığı zorlukları yansıtmaması nedeniyle literatüre katkı sağlayacağını düşündük.

Sonuç

Romatizmal hastalık tanısı olan çocukların %23.5'inde SARS-CoV-2 seroprevalansı tespit edilmiştir. Primer hastalıkların ve tıbbi tedavilerin dağılımı seropozitif ve seronegatif hastalar arasında benzerdi. Seropozitif grupta yeni bir semptom/bulgu olan hastaların seronegatif gruba göre daha fazla olduğunu tespit ettik. Bulgularımız pandeminin ilk dönemindeki (aşılama öncesi) sınırlı bir hasta popülasyonuna ait olduğundan, bu bulguları romatizmal hastalığı olan pediatrik popülasyona genellemeden önce geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 799, Tarih: 21.10.2020).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - GKA, TL; Tasarım - TL, GKA, EÇ; Denetleme - MK, SA; Kaynaklar - GÖ, DM, ÖKÖ; Veri toplanması ve/veya işlemesi - TL, TTK; Analiz ve/veya yorum - TL, GKA; Literatür taraması - TL, GKA; Yazıyı yazan - TL, GKA; Eleştirel inceleme - EÇ, MK, SA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu (Proje No: 5647) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- 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;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 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* 2020;395:514-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA* 2020;323:1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- 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;106:440-8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321385>
- Shekardemian 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;174:868-73. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>
- Sengler C, Eulert S, Minden K, Niewerth M, Horneff G, Kuemmerle-Deschner J, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infections in children and adolescents with rheumatic musculoskeletal diseases: Data from the National Paediatric Rheumatology Database in Germany. *RMD Open* 2021;7(2):e001687. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001687>
- Sözeri B, Demir F, Kalın S, Akkuş CH, Sali E, Çakır D. SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic disease: Experience of a tertiary referral center. *Arch Rheumatol* 2021;36:381-8. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2021.8603>
- Walters HM, Mian Z, Thomas L, Cerise J, Eberhard BA, Pagano E, et al. Seroprevalence and clinical outcomes of SARS-CoV-2 in paediatric patients with rheumatic disease. *Rheumatology* 2022;61:SI112-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab730>
- Conway R, Grimshaw AA, König MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in Rheumatic Disease: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:766-75. <https://doi.org/10.1002/art.42030>
- Yıldız M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Barut K KO. The frequency and clinical course of COVID-19 infection in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:1271-2.
- Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistoria 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;61:658-66. <https://doi.org/10.1002/art.24516>
- 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;35:630-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>
- 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;73:2168-73. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203666>
- 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;70:309-14. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.132613>
- 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;10:1-10. <https://doi.org/10.3390/jcm10081771>
- Santana F, Lopes J, Perez M, Campana G, Levi JE, Lopes FP, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in rheumatic patients on synthetic and biologics Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in São Paulo, Brazil. *Research Square* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e73caddeb19f0bde24fbd10d30c91daeb-7c6c675>
- 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* 2022;40:1299-305. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/ykin5p>
- Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: A single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e549-56. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30169-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30169-7)
- 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;39:2789-96. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05301-2>
- Günendi Z, Yurdakul FG, Bodur H, Cengiz AK, Uçar Ü, Çay HF, et al. The impact of COVID-19 on familial Mediterranean fever: A nationwide study. *Rheumatol Int* 2021;41:1447-55. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04892-6>
- Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: Frequency and severity. *Reumatologia* 2021;59:197-9. <https://doi.org/10.5114/reum.2021.107590>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)
- Kavukçu S, Soyulu A. Could MEFV mutation carriage status have a protective role for COVID-19 pandemic? *Med Hypotheses* 2020;144:109889. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109889>
- Ihara BP, Strabelli CAA, Simon JR, Viana VS, Sallum AM, Kozu KT, et al. Laboratory-confirmed pediatric COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A case series in a tertiary hospital. *Lupus* 2021;30:856-60. <https://doi.org/10.1177/0961203321998427>
- 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;19:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00568-4>
- Demir F, Ulu K, Çağlayan Ş, Coşkun T, Sözeri B. Clinical Course of COVID-19 in Children with Rheumatic Disease under Biologic Therapy. *Ann Rheum Dis* 2021;80:871-2. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.1173>

28. Favalli EG, Maioli G, Bombaci M, Biggioggero M, Favalli A, Agape E, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in rheumatic patients treated with biological and targeted therapy living in Lombardy, Italy. *Ann Rheum Dis* 2021;80:229. <https://doi.org/10.1136/annrheum-dis-2021-eular.594>
29. 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* 2021;116:102545. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102545>
30. Hügler B, Krumrey-Langkammerer M, Haas JP. Infection with SARS-CoV-2 causes flares in patients with juvenile idiopathic arthritis in remission or inactive disease on medication. *Pediatr Rheumatol* 2021;19(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00653-8>
31. Naddei R, Alfani R, Bove M, Discepolo V, Mozzillo F, Guarino A, et al. Increased relapse rate during COVID-19 lockdown in an Italian cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(2):326-31. <https://doi.org/10.1002/acr.24768>