

Prevalence and Pattern of Neurological Manifestations in Hospitalized Children with COVID-19 at Motahari Hospital, Urmia: A Cross-Sectional Analytical Study

Ezatollah Abbasi¹ , Alireza Abdi^{2*} , Fatemeh Hajhosseinlou³ 

1. Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
2. Assistant Professor, Department of Pediatric Diseases, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
3. Medical student, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Received: 2026/05/22

Accepted: 2026/07/07

Abstract

Background and Objective: SARS-CoV-2 infection can lead to a wide spectrum of neurological complications in children besides respiratory manifestations. Despite growing global evidence, data regarding the neurological manifestations of COVID-19 among Iranian pediatric patients remain limited. This study aimed to investigate the frequency of neurological manifestations and their association with clinical outcomes among hospitalized children with COVID-19 at Motahari Hospital in Urmia, Iran.

Materials and Methods: This retrospective cross-sectional analytical study was conducted on 460 children (age <18 years) with PCR-confirmed COVID-19 who were hospitalized between March 2020 and March 2022. Census sampling was performed. Demographic variables, central and peripheral neurological manifestations, D-dimer levels, and clinical outcomes were extracted from medical records. Data analysis was performed using SPSS version 25, using multiple logistic regression modeling.

Results: Among the 460 enrolled children (mean age 4.17 ± 3.62 years; 59.78% male), the most prevalent neurological manifestations were seizure (14.13%), headache (7.39%), and dizziness (1.52%). Patients presenting with headache and dizziness were significantly older ($P < 0.001$). The overall in-hospital mortality rate was 4.78%. Multivariate logistic regression analysis revealed that severe neurological manifestations (AOR = 2.45; 95% CI: 1.12 - 5.36; $P = 0.024$) and elevated D-dimer levels $>1000 \mu\text{g/L}$ (AOR = 3.12; 95% CI: 1.41 - 6.88; $P = 0.005$) were the significant independent predictors of mortality.

Conclusion: Neurological manifestations are relatively common among hospitalized children with COVID-19. Since severe neurological complications and coagulopathy (elevated D-dimer) independently increase the risk of in-hospital mortality, careful and early neurological evaluation of pediatric patients is crucial for improving clinical outcomes.

***Corresponding Author:** Alireza Abdi

Address: Department of pediatric diseases, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Tel: +9804432237077

E-mail: alireza.abdi129@gmail.com

Keywords COVID-19, Neurological Manifestations, Children, Seizure, Mortality.

How to cite this article: Abbasi E, Abdi A, Hajhosseinlou F, Prevalence and Pattern of Neurological Manifestations in Hospitalized Children with COVID-19 at Motahari Hospital, Urmia: A Cross-Sectional Analytical Study, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2026; 33(4):1248-1260. DOI: 10.30468/jsums.2026.8440.34.

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was initially recognized as a respiratory illness; however, accumulating evidence has demonstrated that it is a multisystem disease capable of affecting numerous organs, including the nervous system. Although children generally experience milder forms of COVID-19 than adults, neurological complications have increasingly been reported among hospitalized pediatric patients. These manifestations range from mild symptoms such as headache and dizziness to severe complications including seizures, encephalopathy, stroke, Guillain–Barré syndrome, and other immune-mediated neurological disorders. Several mechanisms have been proposed to explain these complications, including direct viral neuroinvasion, cytokine-mediated neuroinflammation, endothelial dysfunction, disruption of the blood–brain barrier, and COVID-19-associated coagulopathy.

Despite numerous international studies investigating neurological involvement in pediatric COVID-19, epidemiological data from Iran remain limited. Furthermore, the relationship between neurological manifestations and adverse clinical outcomes, particularly mortality, has not been sufficiently investigated among Iranian children. Understanding the frequency, spectrum, and prognostic significance of neurological complications is essential for improving early diagnosis, clinical management, and risk stratification of pediatric patients. Therefore, this study aimed to determine the frequency and pattern of neurological manifestations among hospitalized children with laboratory-confirmed COVID-19 and to evaluate their association with in-hospital mortality.

METHODOLOGY

The study protocol of this retrospective cross-sectional analytical study was approved by the Research Ethics Committee of Urmia University

of Medical Sciences (Ethics Code: IR.UMSU.REC.1401.309). Medical records of all children younger than 18 years who were admitted to Motahari Pediatric Hospital in Urmia, Iran, with PCR-confirmed COVID-19 from March 2020 to March 2022, were accessed and studied. Census sampling was employed, and all eligible hospitalized patients with complete medical records were included in the analysis. Patients with pre-existing severe neurological disorders that could interfere with the assessment of acute COVID-19-related neurological symptoms or those with incomplete clinical documentation were excluded.

Clinical information was extracted from hospital medical records using a standardized data collection checklist. Recorded variables included demographic characteristics, neurological manifestations, laboratory findings, serum D-dimer levels at admission, and hospitalization outcomes. Neurological manifestations were classified as central or peripheral nervous system involvement. Central nervous system manifestations included seizures, headache, dizziness, ischemic stroke, and ataxia, while peripheral neurological involvement included Guillain–Barré syndrome and diffuse neuropathic pain. The primary clinical outcome was in-hospital mortality.

Statistical analyses were performed using SPSS version 25. Descriptive statistics summarized demographic and clinical characteristics. Continuous variables were compared using independent t-tests or Mann–Whitney U tests when appropriate, while categorical variables were analyzed using Chi-square or Fisher's exact tests. Multiple logistic regression analysis was conducted to identify independent predictors of mortality after adjustment for age, sex, and serum D-dimer level. Adjusted odds ratios (AORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated, and a P-value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 460 hospitalized children with confirmed COVID-19 were included in the study. The mean age was 4.17 ± 3.62 years, ranging from neonates to 18 years, and 59.8% of the patients were male.

Neurological manifestations were relatively common among hospitalized children. Seizure was the most frequent neurological presentation, occurring in 14.1% of patients, followed by headache (7.4%) and dizziness (1.5%). Less common neurological complications included diffuse neuropathic pain (1.1%), Guillain–Barré syndrome (0.2%), and ischemic stroke (0.2%). No cases of ataxia, encephalitis, or COVID-19-related encephalopathy were documented during the study period.

Age demonstrated a significant association with several neurological manifestations. Children presenting with headache and dizziness were significantly older than those without these symptoms. In contrast, although seizures were more common among younger children, the difference in age was not statistically significant. No significant differences in neurological manifestations were observed between male and female patients.

Among patients with available laboratory data, most had normal serum D-dimer levels at admission. However, a small subgroup demonstrated markedly elevated D-dimer concentrations exceeding 1000 $\mu\text{g/L}$, indicating significant coagulation abnormalities.

The overall in-hospital mortality rate was 4.8%. Multiple logistic regression analysis demonstrated that severe neurological manifestations independently increased the risk of mortality by approximately 2.5-fold after adjustment for potential confounders (AOR = 2.45, 95% CI: 1.12–5.36, $P = 0.024$). Furthermore, elevated serum D-dimer levels greater than 1000 $\mu\text{g/L}$ were independently associated with more than a threefold increase in mortality risk (AOR = 3.12, 95% CI: 1.41–6.88, $P = 0.005$). Neither age nor sex remained significant predictors of mortality in the adjusted model.

DISCUSSION

The findings demonstrate that neurological involvement represents a relatively common clinical feature among hospitalized pediatric patients with COVID-19. Seizures were the predominant neurological manifestation, consistent with findings from several international cohort studies reporting seizures as one of the most frequent neurological complications in hospitalized children. The increased susceptibility of younger children to seizures may reflect fever-induced neuronal excitability, systemic inflammation, hypoxia, and cytokine-mediated disruption of neuronal function during acute SARS-CoV-2 infection.

Headache and dizziness were more frequently observed among older children, likely reflecting their greater ability to recognize and communicate subjective neurological symptoms. Similar age-related patterns have been reported in previous pediatric studies from Europe and the Middle East. The low incidence of ischemic stroke and Guillain–Barré syndrome observed in the present study agrees with previous reports indicating that although these complications are rare, they represent potentially life-threatening manifestations requiring prompt diagnosis and management.

The most important finding of this study is the independent association between severe neurological manifestations and increased mortality. These results emphasize that neurological involvement is not merely an accompanying clinical symptom but may serve as an indicator of severe systemic disease. In addition, markedly elevated D-dimer levels independently predicted mortality, supporting growing evidence that COVID-19-associated coagulopathy contributes substantially to adverse clinical outcomes. Hypercoagulability, endothelial injury, and thromboinflammatory mechanisms likely play central roles in the development of severe neurological complications and poor prognosis.

These findings have important clinical implications. Routine neurological assessment

should be incorporated into the evaluation of hospitalized pediatric patients with COVID-19, regardless of the severity of respiratory symptoms. Early identification of seizures, altered neurological status, or focal neurological deficits, together with assessment of coagulation biomarkers such as D-dimer, may facilitate timely therapeutic interventions and improve patient outcomes.

Several limitations should be acknowledged. First, the retrospective design depended on the completeness of medical records, introducing the possibility of information bias and underreporting of mild neurological symptoms. Second, this was a single-center study conducted at a tertiary referral pediatric hospital, limiting the generalizability of the findings to the broader pediatric population. Third, advanced neurological investigations, including magnetic resonance imaging and electroencephalography, were not routinely available for all patients because of pandemic-related resource limitations. Finally, long-term neurological outcomes after hospital discharge were not evaluated.

CONCLUSIONS

Neurological manifestations are common among hospitalized children with COVID-19 and encompass a broad clinical spectrum, with seizures, headache, and dizziness representing the most frequent presentations. Although severe neurological complications are relatively uncommon, their occurrence is independently

associated with increased in-hospital mortality. Elevated serum D-dimer levels also serve as an independent predictor of poor clinical outcomes, highlighting the importance of coagulation abnormalities in disease severity.

These findings support the implementation of systematic neurological assessment and early monitoring of coagulation biomarkers in hospitalized pediatric patients with COVID-19. Prompt recognition of neurological complications may facilitate earlier intervention, improve risk stratification, and ultimately reduce morbidity and mortality. Future multicenter prospective studies with long-term neurological follow-up are warranted to better characterize the persistent neurological consequences of pediatric COVID-19 and to validate these findings in larger populations.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Vice Chancellor for Research and Technology at Urmia University of Medical Sciences. The authors would like to express their sincere gratitude to the Vice Chancellor for Research, and the dedicated staff of the specialized and subspecialized wards of Shahid Motahari Hospital, Urmia, for their support and cooperation throughout the study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicting interests.

فراوانی و الگوی تظاهرات نورولوژیک در کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان شهید مطهری ارومیه: یک مطالعه مقطعی-تحلیلی

عزت‌الله عباسی^۱، علیرضا عبدی^{۲*}، فاطمه حاجی حسینلو^۳

۱. دانشیار، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
۲. استادیار، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
۳. دانشجوی دکتری حرفه‌ای پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۰۵

چکیده

زمینه و هدف: عفونت با SARS-CoV-2 علاوه بر درگیری تنفسی، می‌تواند با تظاهرات نورولوژیک مختلفی در کودکان همراه باشد. با توجه به محدودیت اطلاعات پیرامون الگوی تظاهرات عصبی در کودکان ایرانی، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی تظاهرات نورولوژیک و ارتباط آن با پیامدهای بالینی در کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان شهید مطهری ارومیه انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی-تحلیلی و گذشته‌نگر، ۴۶۰ کودک (زیر ۱۸ سال) با تشخیص قطعی کووید-۱۹ که از اسفند ۱۳۹۸ تا اسفند ۱۴۰۰ بستری شده بودند، به‌روش سرشماری وارد مطالعه شدند. داده‌های دموگرافیک، تظاهرات نورولوژیک، پیامد نهایی و سطح D-dimer از پرونده آنان استخراج گردید. تحلیل آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ و مدل رگرسیون لجستیک چندگانه انجام شد.

یافته‌ها: از مجموع ۴۶۰ بیمار با میانگین سنی $3/62 \pm 4/17$ سال، ۵۹/۷۸ درصد پسر بودند. شایع‌ترین تظاهرات نورولوژیک شامل تشنج ($14/13\%$)، سردرد ($7/39\%$) و سرگیجه ($1/52\%$) بود. میانگین سنی بیماران دارای سردرد و سرگیجه به‌طور معنی‌داری بیشتر از سایرین بود ($P < 0/001$). میزان کلی مرگ‌ومیر، ۴/۷۸ درصد به دست آمد. مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره نشان داد که بروز تظاهرات شدید نورولوژیک ($AOR = 2/45$)؛ فاصله اطمینان $0/95-5/36$ ؛ $P = 0/024$ ؛ و سطح D-dimer بیش از ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر ($AOR = 3/12$)؛ فاصله اطمینان $0/95-6/88$ ؛ $P = 0/005$)، پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل افزایش خطر مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد درگیری نورولوژیک در کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹، نسبتاً شایع است. از آنجایی‌که عوارض شدید نورولوژیک و اختلالات انعقادی (افزایش D-dimer) به‌طور مستقل شانس مرگ‌ومیر را افزایش می‌دهند، پایش دقیق و زودهنگام علائم عصبی برای بهبود پیامدهای درمانی این بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

* نویسنده مسئول: علیرضا

عبدی

نشانی: گروه بیماری‌های کودکان،

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

تلفن: +۹۸۰۴۴۳۲۳۷۰۷۷

رایانامه:

alireza.abdi129@gmail.com

شناسه ORCID:

0000-0003-3042-2290

شناسه ORCID نویسنده

اول:

0000-0001-8372-2911

DOI:

10.30468/jsums.2026.84

40.3425

کلیدواژه‌ها:

کووید-۱۹، تظاهرات

نورولوژیک، کودکان، تشنج،

مرگ‌ومیر.

۱. مقدمه

عفونت ناشی از SARS-CoV-2 و بیماری کووید-۱۹، از زمان شیوع جهانی در اواخر سال ۲۰۱۹، به عنوان یک سندرم چندسیستمی سیستمیک و فراتر از یک بیماری تنفسی شناخته شده است (۱). اگرچه تظاهرات ریوی و دیسترس تنفسی بارزترین ویژگی‌های بالینی این پاندمی هستند، اما شواهد گسترده نشان می‌دهند که این ویروس می‌تواند ارگان‌های حیاتی متعددی از جمله سیستم قلب و عروق، کلیه‌ها، کبد، سیستم کواگولوپاتی و دستگاه عصبی را تحت تأثیر قرار دهد (۲). تظاهرات نورولوژیک مرتبط با کووید-۱۹ طیف بسیار گسترده‌ای را شامل می‌شود؛ این تظاهرات از علائم خفیف، گذرا و غیراختصاصی مانند آنوسمی (اختلال بویایی)، ایجوزی (اختلال چشایی)، سردرد و سرگیجه آغاز شده و تا عوارض حاد، ساختاری و تهدیدکننده حیات نظیر آنسفالیت، مننژوآنسفالیت، تشنج‌های مکرر، استاتوس اپیلپتیکوس، اختلال شدید سطح هوشیاری، سکت‌های مغزی ایسکمیک و هموراژیک و نوروپاتی‌های محیطی حاد دگرگون می‌شود (۳، ۶، ۷). این تنوع بالینی عمیق، فرضیه نوروتریویسم مستقیم ویروس و لزوم ارزیابی همه‌جانبه عوارض عصبی آن را به‌طور جدی در مجامع علمی مطرح کرده است (۴).

در جمعیت کودکان و نوجوانان، اگرچه سیر اولیه بیماری کووید-۱۹ در مقایسه با بزرگسالان اغلب خفیف‌تر، ساب‌کلینیکال یا حتی بدون علامت گزارش شده است، اما بروز عوارض نورولوژیک در این گروه سنی پدیده‌ای شایع، چالش‌برانگیز و واجد اهمیت بالینی بسزا است (۵). مطالعات چندمرکزی و بزرگ بین‌المللی نشان داده‌اند که حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹ حاد یا سندرم التهابی چندسیستمی کودکان (MIS-C) دچار درگیری‌های متنوع سیستم عصبی می‌شوند (۶). در این میان، بخش قابل توجهی از این عوارض، ماهیت حاد و تهدیدکننده حیات داشته یا منجر به بروز ناتوانی‌های پایدار عملکردی، حرکتی و نوروکامپیوترال در زمان ترخیص می‌گردند (۷). مرورهای نظام‌مند و متاآنالیزهای انجام‌شده در این حیطه تأکید می‌کنند که تشنج (اعم از تبخیز یا غیر از آن)، آنسفالوپاتی حاد، مننژیسم و ضعف شدید عضلانی، شایع‌ترین

یافته‌های عصبی گزارش‌شده در اطفال هستند (۸). علاوه بر این، یافته‌های نورورادیولوژیک عینی در کودکان مبتلا، طیف وسیعی از ناهنجاری‌های تصویربرداری مغزی شامل ضایعات دمیالینیزان حاد شبه ADEM، اختلالات عروقی ظریف، لکوانسفالوپاتی و ضایعات متقارن و گذرای جسم پینه‌ای (اسپلنیوم) را آشکار ساخته است که نشان‌دهنده درگیری ساختاری و حاد بافت مغز در فاز حاد بیماری است (۹).

از منظر پاتوفیزیولوژی سلولی و مولکولی، مکانیسم‌های پیچیده و متعددی برای تبیین عوارض عصبی کووید-۱۹ در اطفال پیشنهاد شده است. اتصال ویروس به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) که در سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی، سلول‌های گلیال و بافت عصبی بیان می‌شوند، آسیب مستقیم سیتوپاتیک ویروسی را به همراه دارد (۱۰). افزون بر آسیب مستقیم، راه‌اندازی طوفان سیتوکینی (Cytokine Storm) و پاسخ‌های التهابی شدید و لجام‌گسیخته سیستمیک (افزایش شدید IL-6، TNF- α و IL-1 β) سبب اختلال در نفوذپذیری و یکپارچگی سد خونی-مغزی (BBB^۱) و بروز التهاب عصبی پایدار می‌گردد (۱۱). همچنین، ایجاد وضعیت پروترومبوتیک و کواگولوپاتی ناشی از کووید-۱۹ از دیگر مکانیسم‌های کلیدی است که با افزایش سطح دی-دایمر و فاکتورهای انعقادی، زمینه‌ساز بروز حوادث ایسکمیک و ترومبوتیک عروق بزرگ و کوچک مغز در اطفال می‌شود (۱۲). شواهد اخیر نشان می‌دهند که این آسیب‌های فاز حاد حتی می‌توانند علائم پایدار شناختی، رفتاری و عصبی موسوم به کووید طولانی‌مدت یا سندرم پس از کووید را در پی داشته باشند (۱۳).

علی‌رغم گسترش روزافزون دانش جهانی در این زمینه، داده‌های اپیدمیولوژیک بومی پیرامون الگوی تظاهرات نورولوژیک کووید-۱۹ در کودکان ایرانی و ارتباط دقیق آن با پیامدهای حیاتی (نظیر مرگ‌ومیر و طول مدت بستری) همچنان محدود و پراکنده است. با توجه به اینکه تفاوت در سویه‌های ویروسی در گردش (مانند دلتا و اومیکرون)، ویژگی‌های ژنتیکی و دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای بومی و سطح دسترسی به مراقبت‌های ویژه اطفال می‌تواند بر پیامد نهایی بیماران اثرگذار باشد، بررسی دقیق این الگو در مواجهه

^۱ Blood-Brain Barrier

پیش‌زمینه ساختاری یا متابولیک مغزی قبل از ابتلا به کووید-۱۹ (مانند صرع مقاوم به درمان، فلج مغزی^۱ شدید، یا ناهنجاری‌های ماکروآناتومیک سیستم عصبی مرکزی) که تمایز علائم حاد ناشی از کووید-۱۹ را با چالش مواجه سازد، و مراجعات سرپایی یا بیمارانی که مدت زمان بستری آن‌ها کمتر از ۲۴ ساعت بوده و فرایند پیگیری پیامد درون‌بیمارستانی در آن‌ها مخدوش یا ناممکن بوده است.

داده‌های پژوهش از طریق بررسی جامع پرونده‌های الکترونیک و کاغذی بیماران بستری و استخراج اطلاعات بر اساس یک چک‌لیست محقق‌ساخته مدون جمع‌آوری گردید. این ابزار شامل سه بخش اصلی بود: (۱) مشخصات دموگرافیک (سن و جنسیت)، (۲) یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی شامل تظاهرات نورولوژیک مرکزی (تشنج، سردرد، سرگیجه، سکتة مغزی ایسکمیک یا هموراژیک، آتاکسی) و تظاهرات نورولوژیک محیطی یا عوارض ایمونولوژیک حاد (دردهای عصبی پراکنده، سندرم گیلن‌باره)، تظاهرات نورولوژیک بر مبنای مستندات ثبت‌شده توسط پزشک معالج یا فوق‌تخصص اعصاب کودکان تعریف گردید. دردهای عصبی پراکنده بر اساس مستندات ثبت‌شده توسط پزشک معالج در پرونده تعریف شد و شامل بی‌قراری غیرقابل توجه، واکنش‌های غیرطبیعی به لمس، و علائم رفتاری سازگار با درد در کودکان زیر ۴ سال بود که توسط والدین گزارش و توسط پزشک تأیید شده بود. همچنین سطح سرمی D-dimer در زمان پذیرش استخراج و بر اساس نقطه برش بالینی به سه سطح طبیعی (کمتر از ۲۰۰ میکروگرم بر لیتر)، افزایش خفیف تا متوسط (۲۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم بر لیتر) و افزایش شدید (بیش از ۱۰۰۰ میکروگرم بر لیتر) طبقه‌بندی شد. (۳) پیامد درون‌بیمارستانی شامل وضعیت بیمار در زمان خاتمه بستری که به دو صورت «بهبود و ترخیص» یا «مرگ ناشی از عوارض بیماری» ثبت گردید.

پروتکل اجرایی این پژوهش توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مورد ارزیابی قرار گرفت و با شناسه اخلاق IR.UMSU.REC.1401.309 مصوب شد. با توجه به ماهیت گذشته‌نگر مطالعه و استخراج داده‌ها از پرونده‌های موجود، نیازی به اخذ رضایت‌نامه کتبی مجزا نبود.

با پاندمی ضرورت دارد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی، الگوی بالینی تظاهرات نورولوژیک (مرکزی و محیطی) و ارزیابی نقش پیش‌بینی‌کنندگی این علائم بر مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹ در مرکز آموزشی درمانی تخصصی و فوق‌تخصصی کودکان شهید مطهری ارومیه انجام گردید.

۲. مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه مقطعی-تحلیلی و گذشته‌نگر است که با هدف تعیین فراوانی و الگوی تظاهرات نورولوژیک در کودکان مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد. مطالعه حاضر با سه هدف اصلی انجام شد: (۱) تعیین فراوانی تظاهرات نورولوژیک در کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹، (۲) توصیف الگوی بالینی این تظاهرات، و (۳) بررسی ارتباط تظاهرات نورولوژیک با مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده احتمالی. جامعه آماری مورد بررسی را تمامی کودکان و نوجوانان (کمتر از ۱۸ سال) بستری‌شده در مرکز آموزشی درمانی تخصصی و فوق‌تخصصی کودکان شهید مطهری ارومیه تشکیل دادند که در بازه زمانی دو ساله (از اسفند ۱۳۹۸ تا اسفند ۱۴۰۰) با تشخیص قطعی کووید-۱۹ پذیرش شده بودند. نمونه‌گیری در این مطالعه به روش سرشماری انجام گرفت و کلیه پرونده‌های واجد معیارهای ورود وارد فرایند آنالیز شدند.

معیارهای ورود شامل افراد کمتر از ۱۸ سال تمام در زمان پذیرش در بیمارستان، تأیید قطعی ابتلا به ویروس SARS-CoV-2 بر اساس نتیجه مثبت آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در زمان واقعی (RT-PCR) روی نمونه‌های حاصل از سواب نازوفارنژیال یا اوروفارنژیال، بستری در بخش‌های عادی یا مراقبت‌های ویژه (ICU) مرکز آموزشی درمانی تخصصی و فوق‌تخصصی کودکان شهید مطهری ارومیه در محدوده زمانی مشخص و دسترسی به پرونده بالینی کامل بیمار حاوی سیر بیماری، علائم سیستمیک و عصبی و پیامد نهایی بیمار بودند. معیارهای خروج نیز شامل وجود نقص ساختاری شدید در ثبت مدارک بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی کلیدی بیمار (نظیر مفقودبودن بیش از ۲۰ درصد از متغیرهای اصلی پژوهش در پرونده)، ابتلا به بیماری‌های نورولوژیک مزمن و

^۱ CP

اطمینان ۹۵ درصد: ۱۷/۶۵ - ۱۱/۰۴) بود. سردرد و سرگیجه به ترتیب در ۷/۳۹ درصد (۳۴ بیمار) و ۱/۵۲ درصد (۷ بیمار) از مبتلایان گزارش شد. در ارزیابی تظاهرات نورولوژیک محیطی و عوارض نادر، ۵ مورد (۱/۰۸٪) دردهای عصبی پراکنده (همگی در سنین زیر ۴ سال)، یک مورد (۰/۲۱٪) سندرم گیلن باره در یک دختر ۳ ساله و یک مورد (۰/۲۱٪) سکتة مغزی ایسکمیک در یک پسر ۶ ساله مشاهده گردید، که مورد اخیر پس از دریافت مداخلات درمانی با موفقیت ترخیص شد. هیچ موردی از آتاکسی در جامعه مورد بررسی ثبت نشد. همچنین، در بررسی پرونده‌های بیماران، هیچ مورد مستند از آنسفالیت یا آنسفالوپاتی مرتبط با کووید-۱۹ ثبت نشده بود (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی تظاهرات نورولوژیک در کودکان بستری مبتلا به

کووید-۱۹ (n=۴۶۰)

متغیر	فراوانی	درصد
تشنج	۶۵	۱۴/۱۳
سردرد	۳۴	۷/۳۹
سرگیجه	۷	۱/۵۲
سکتة مغزی	۱	۰/۲۱
آتاکسی	۰	۰
دردهای عصبی پراکنده	۵	۱/۰۸
سندرم گیلن باره	۱	۰/۲۱

تحلیل‌های دومتغیره ارتباط آماری معنی‌داری را بین بروز برخی تظاهرات عصبی با سن بیماران نشان داد. میانگین سنی بیماران مبتلا به سردرد (۹/۶۳) در برابر ۳/۹۷ سال؛ ($P < 0.001$) و سرگیجه (۱۱/۴۳) در برابر ۳/۶۶ سال؛ ($P < 0.001$) بود که به‌طور معنی‌داری بالاتر از بیماران فاقد این علائم گزارش شد. در مقابل، اگرچه میانگین سنی بیماران دارای تشنج پایین‌تر از گروه بدون تشنج بود (۲/۶۳) در برابر ۳/۹۸ سال)، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار تلقی نشد ($P = 0.77$). همچنین، تفاوت معنی‌داری در توزیع جنسیتی هیچ‌یک از تظاهرات نورولوژیک مرکزی (سردرد، سرگیجه و تشنج) مشاهده نگردید ($P > 0.05$) (جدول ۲).

به منظور رعایت اصول بیابیه هلسینکی و حفظ حریم خصوصی بیماران، کلیه داده‌ها به‌صورت بی‌نام ثبت و تحلیل شدند و به هر پرونده یک کد شناسایی اختصاصی تعلق گرفت. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ انجام شد. برای توصیف ویژگی‌های دموگرافیک و یافته‌های بالینی، از شاخص‌های آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی، و فراوانی مطلق (n) و درصد (٪) برای متغیرهای کیفی استفاده گردید. جهت بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی، آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف به‌کار گرفته شد.

در بخش آمار استنباطی، به منظور ارزیابی ارتباط میان تظاهرات نورولوژیک با متغیرهای دموگرافیک، از آزمون t مستقل یا معادل غیرپارامتری آن من-ویتنی U استفاده شد. برای سنجش ارتباط تظاهرات بالینی با متغیرهای اسمی و کیفی (مانند جنسیت) آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر مورد استفاده قرار گرفت. افزون بر این، به منظور بررسی نقش پیش‌بینی‌کننده تعیین اثر مستقل تظاهرات نورولوژیک بر پیامد نهایی (مرگ‌ومیر) با کنترل و تعدیل اثر متغیرهای مخدوش‌گر شامل سن، جنسیت و سطح D-dimer، از مدل رگرسیون لجستیک چندگانه استفاده شد. میزان نسبت شانس تطبیق‌یافته (Adjusted Odds Ratio; AOR) به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI ۹۵٪) گزارش گردید. در تمامی آزمون‌ها، سطح معنی‌داری آماری (P-value) کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

۳. نتایج

در این مطالعه مقطعی، ۴۶۰ کودک مبتلا به کووید-۱۹ - تأییدشده با تست PCR و بستری در بیمارستان - بررسی شدند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه 4.17 ± 3.62 سال (محدوده نوزادی تا ۱۸ سال) بود. ۲۷۵ بیمار (۵۹/۷۸٪) پسر و ۱۸۵ نفر (۴۰/۲۲٪) دختر بودند. بررسی الگوی بالینی نشان داد که سیستم عصبی مرکزی و محیطی در تعداد قابل‌توجهی از کودکان درگیر شده است. شایع‌ترین تظاهر نورولوژیک ثبت‌شده، تشنج با شیوع ۱۴/۱۳ درصد (۶۵ بیمار؛ فاصله

جدول ۲. مقایسه متغیرهای دموگرافیک بر اساس بروز تظاهرات شایع نورولوژیک

تظاهرات بالینی	میانگین سنی (سال)		مقدار P**	توزیع جنسیتی، تعداد (درصد)		مقدار P**
	بیماران دارای علامت	بیماران فاقد علامت		پسر	دختر	
سر درد	۹/۶۳	۳/۹۷	<۰/۰۰۱	۳۸ (۱۳/۸۲)	۲۷ (۱۴/۵۹)	۰/۸۱
سرگیجه	۱۱/۴۳	۳/۶۶	<۰/۰۰۱	۴ (۱/۴۵)	۳ (۱/۶۲)	۱
تشنج	۲/۶۳	۳/۹۸	۰/۷۷	۴۲ (۱۵/۲۷)	۲۶ (۱۴/۰۵)	۰/۷۱

* آزمون t مستقل

** آزمون دقیق فیشر

مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

میزان مرگ‌ومیر کلی در این مطالعه، ۴/۷۸ درصد (۲۲ بیمار؛ شامل ۱۲ پسر و ۱۰ دختر) با میانگین سنی $4/27 \pm$ ۳/۰۱ سال برآورد شد. ارزیابی سطح سرمی dimer-D (در

جدول ۳. توزیع سطح سرمی dimer-D در زمان پذیرش بیماران (n=۲۶۱)

سطح سرمی D-dimer (میکروگرم/لیتر)	فراوانی	درصد
طبیعی (کمتر از ۲۰۰)	۱۶۲	۶۲/۰۷
افزایش خفیف تا متوسط (۲۰۰-۱۰۰۰)	۸۰	۳۰/۶۵
افزایش شدید (بیشتر از ۱۰۰۰)	۱۹	۷/۲۸

بین وجود تظاهرات نورولوژیک شدید (نظیر تشنج یا اختلالات عروقی مغز) با افزایش خطر مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. پس از تعدیل اثر متغیرهای سن، جنس و سطح D-dimer، مشخص شد که بروز تظاهرات نورولوژیک شدید، ریسک مرگ‌ومیر را به‌طور مستقل افزایش می‌دهد ($AOR = 2/45$)؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $5/36 - 1/12$ ؛ $P = 0/024$). از میان متغیرهای

جدول ۴. نتایج رگرسیون لجستیک چندگانه برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی کودکان مبتلا به کووید-۱۹

متغیر	نسبت شانس تنظیم شده (AOR)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	مقدار P
تظاهرات نورولوژیک شدید*	۲/۴۵	$1/12 - 5/36$	۰/۰۲۴
سطح سرمی D-dimer بیشتر از $1000 \mu g/L$	۳/۱۲	$1/41 - 6/88$	۰/۰۰۵
سن (سال)	۰/۹۴	$0/81 - 1/09$	۰/۴۱
جنس مذکر	۱/۱۸	$0/57 - 2/44$	۰/۶۵

* شامل تشنج، سکته مغزی ایسکمیک یا سایر عوارض شدید

نورولوژیک ثبت‌شده در پرونده بیماران.

مدل تعدیل‌شده بر اساس: سن، جنسیت و سطح سرمی D-dimer

متغیر وابسته: مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی

مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر

گرفته شد.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تظاهرات سیستم عصبی در کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹ فراوانی قابل‌توجهی دارد؛ به‌طوری‌که تشنج، سردرد و سرگیجه شایع‌ترین تظاهرات بالینی ثبت‌شده در این بیماران بودند.

شاخص‌ترین یافته تحلیلی این مطالعه، اثبات نقش پیش‌بینی‌کنندگی مستقل تظاهرات شدید نورولوژیک و اختلالات کواگولوپاتی (سطح D-dimer بیش از ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر) بر افزایش شانس مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی بود. این نتایج با بدنه رو به رشد شواهد جهانی که عفونت SARS-CoV-2 در اطفال را یک سندرم چندسیستمی با پیامدهای جدی عصبی معرفی می‌کنند، همخوانی دارد (۱۴، ۱۵).

در مطالعه حاضر، تشنج با فراوانی ۱۴/۱۳ درصد، شایع‌ترین تظاهر نورولوژیک بود. این یافته با نتایج مطالعاتی که تشنج و وضعیت صرع را از شایع‌ترین عوارض عصبی اطفال بستری برشمرده‌اند، همسو است (۶، ۱۶). از منظر پاتوفیزیولوژی، مغز در حال رشد کودکان، نسبت به عوامل تحریک‌کننده تشنج آسیب‌پذیرتر است. در عفونت کووید-۱۹، تب، هیپوکسمی ناشی از درگیری ریوی و پاسخ‌های التهابی می‌توانند آستانه تشنج را در این گروه سنی کاهش دهند (۱۷). شواهد سلولی نشان می‌دهند که طوفان سیتوکینی (به‌ویژه آزادسازی مقادیر بالای IL-6 و TNF- α) در فاز حاد کووید-۱۹، با اختلال در نفوذپذیری سد خونی-مغزی و القای التهاب عصبی، مستقیماً موجب تحریک‌پذیری بیش از حد شبکه‌های نورونی و بروز حملات تشنجی می‌شود (۱۸، ۱۹). افزون بر این، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بروز تشنج و آنسفالوپاتی در کودکان مبتلا به کووید-۱۹ اغلب با نیاز بیشتر به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، تهویه مکانیکی و مدت بستری طولانی‌تر همراه است. این یافته‌ها اهمیت شناسایی زودهنگام علائم عصبی را در کودکان بستری دوجندان می‌کند (۶).

بر اساس داده‌های این مطالعه، سردرد (۷/۳۹٪) و سرگیجه (۱/۵۲٪) در رتبه‌های بعدی قرار داشتند و میانگین سنی بیماران دارای این علائم به‌طور معناداری از سایرین بالاتر بود ($P < 0.001$). این اختلاف سنی در بروز علائم ذهنی با گزارش‌هایی در ایران و اروپا کاملاً مطابقت دارد (۲۰، ۲۱). دلیل منطقی این الگو، تکامل مهارت‌های بیانی در کودکان بزرگ‌تر و نوجوانان برای توصیف دقیق علائم حسی است؛ درحالی‌که این علائم در شیرخواران و نوپایان غالباً به‌صورت بی‌قراری یا تحریک‌پذیری پنهان می‌ماند. علاوه بر این، بروز

سرگیجه در سنین بالاتر می‌تواند بازتابی از درگیری مستقیم ویروسی اعصاب کرانیال (نظیر عصب وستبولوکولنار) یا ایسکمی‌های میکروواسکولار در مسیرهای دهلیزی باشد (۲۲). علاوه بر این، غلبه نسبی سردرد و سرگیجه در گروه‌های سنی بالاتر می‌تواند تا حدی ناشی از توانایی بیشتر این بیماران در بیان علائم ذهنی باشد؛ موضوعی که در مطالعات کودکان مبتلا به کووید-۱۹ نیز مورد اشاره قرار گرفته است (۲۰، ۲۱). این یافته بر اهمیت تفسیر محتاطانه علائم ذهنی در مطالعات گذشته‌نگر اطفال تأکید می‌کند.

اگرچه عوارض شدید سیستم عصبی محیطی و مرکزی (مانند سندرم گیلن‌باره و سکته مغزی) در جمعیت مورد مطالعه نادر بودند، اما وقوع آن‌ها از اهمیت بالینی حیاتی برخوردار است. مکانیسم غالب در این عارضه، پدیده تقلید مولکولی میان گلیکوپروتئین‌های سطحی SARS-CoV-2 و گانگلیوزیدهای غلاف میلین اعصاب محیطی است (۲۳، ۲۴). از سوی دیگر، وقوع سکته ایسکمیک در کودکان تأییدی بر پتانسیل بالای ویروس در القای اندوتلیت و واسکولوپاتی است (۲۵).

تحلیل رگرسیون لجستیک چندگانه نشان داد که کواگولوپاتی (D-dimer بیش از ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر) شانس مرگ‌ومیر را به‌طور مستقل بیش از ۳ برابر افزایش می‌دهد ($AOR = 3/12$). این نتیجه با مطالعاتی که افزایش مارکرهای پروترومبوتیک با حوادث ترومبوآمبولیک و پیامدهای ناگوار در اطفال مبتلا به کووید-۱۹ ارتباط مستقیم دارد، در یک راستا است (۲۶، ۲۷). از منظر بالینی، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اندازه‌گیری D-dimer در بدو پذیرش می‌تواند در شناسایی کودکان پرخطر مفید باشد. اگرچه این مطالعه برای تعیین نقطه برش بالینی اختصاصی طراحی نشده بود، اما ارتباط مستقل D-dimer بالا با مرگ‌ومیر از اهمیت پایش اختلالات انعقادی در کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹ حمایت می‌کند (۱۲، ۲۷). فراتر از کواگولوپاتی، مطالعه حاضر نشان داد که وجود تظاهرات شدید نورولوژیک شانس مرگ را ۲/۴۵ برابر افزایش می‌دهد ($AOR = 2/45$). این داده‌ها همسو با گزارش‌هایی است که درگیری عصبی حاد را عامل کلیدی در افزایش نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه اطفال (PICU)، نیاز به تهویه مکانیکی و ارتقای نرخ

مرگومیر معرفی کرده‌اند (۲۸).

از جمله محدودیت‌های ساختاری و روش‌شناختی مطالعه حاضر، ماهیت گذشته‌نگر و اتکا به مستندات موجود در پرونده‌های پزشکی بیماران بود که پتانسیل بروز سوگیری اطلاعاتی و ثبت ناقص علائم غیراختصاصی یا خفیف نورولوژیک (نظیر اختلالات بویایی و چشایی ظریف) را به‌ویژه در کودکان خردسال فاقد توانایی کلامی افزایش می‌داد. علاوه بر این، ارزیابی علائم ذهنی نظیر سردرد و سرگیجه و همچنین ارزیابی دردهای عصبی در کودکان با محدودیت ذاتی همراه بود و احتمال کم‌گزارشی این علائم در گروه‌های سنی پایین‌تر وجود داشت. افزون بر این، تک‌مرکزی بودن پژوهش در یک بیمارستان ارجاعی تخصصی اطفال در شمال غرب کشور، تعمیم‌پذیری یافته‌ها را به فرم‌های خفیف‌تر بیماری که منجر به بستری نشده‌اند با محدودیت مواجه می‌ساخت. همچنین به دلیل شرایط بحرانی پاندمی و حجم بالای مراجعه بیماران بدحال، امکان انجام ارزیابی‌های پاراکلینیکی پیشرفته و عینی سیستم عصبی، نظیر نوار مغز (EEG) و تصویربرداری‌های ساختاری (MRI) برای تمامی کودکان دارای علائم مقدور نبود. افزون بر این، پیگیری پیامد بیماران صرفاً به دوره بستری درون بیمارستانی محدود شد که پایش عوارض مزمن و کووید طولانی‌مدت را در میان ترخیص‌شدگان غیرممکن می‌ساخت.

یافته‌های حاصل از این پژوهش مقطعی-تحلیلی نشان داد که تظاهرات سیستم عصبی مرکزی و محیطی پدیده‌ای شایع و با تنوع بالینی گسترده در کودکان بستری مبتلا به کووید-۱۹ است؛ به‌طوری‌که تشنج، سردرد و سرگیجه شایع‌ترین یافته‌های عصبی در این جمعیت محسوب می‌شوند. اگرچه عوارض ساختاری و شدیدی همچون سکته مغزی ایسکمیک و سندرم گیلن‌باره فراوانی پایینی داشتند، اما بروز تظاهرات شدید نورولوژیک در بدو ورود یا در طول بستری، به‌همراه اختلالات سیستم انعقادی (سطح سرمی D-dimer بیش از ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر)، دو بازوی پیش‌بینی‌کننده مستقل و بسیار قوی برای مرگومیر درون بیمارستانی در جمعیت اطفال هستند.

بر اساس شواهد بالینی این مطالعه، رویکرد هوشیارانه و

سیستماتیک کادر درمان، معاینات دقیق، دوره‌ای و زودهنگام سیستم عصبی در تمامی کودکان مبتلا (حتی در غیاب علائم بارز تنفسی) و پایش دقیق بیومارکرهای آزمایشگاهی کواگولوپاتی در بدو پذیرش توصیه می‌شود. این استراتژی غربالگری می‌تواند به شناسایی زودهنگام بیماران پرخطر، اجرای مداخله‌های درمانی تهاجمی‌تر و به‌موقع، و در نهایت کاهش نرخ ناتوانی‌ها و مرگومیر درون بیمارستانی در این جمعیت آسیب‌پذیر کمک شایانی نماید. انجام مطالعات آینده‌نگر چندمرکزی با پیگیری‌های طولانی‌مدت شناختی-حرکتی جهت درک بهتر پیامدهای پنهان این بیماری در کودکان پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه اجرا شده است. از این رو، از این معاونت محترم و پرسنل بخش‌های تخصصی و فوق تخصصی مرکز آموزشی درمانی تخصصی و فوق تخصصی کودکان شهید مطهری ارومیه تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر پس از تأیید شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد IR.UMSU.REC.1401.309 انجام شد.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان، امور مربوط به مقاله و پیگیری‌های آن را بر عهده داشته‌اند.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

- [1]. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.004>
- [2]. Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael B, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. Online ahead of print, July. 2020;2:30221-0. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30221-0)
- [3]. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*. 2020:2020.02. 22.20026500. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- [4]. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-8. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>
- [5]. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA pediatrics*. 2020;174(9):882-9. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- [6]. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA neurology*. 2021;78(5):536-47. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0504>
- [7]. Badal S, Bajgain KT, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2021;135:104715.
- [8]. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104715>
- [9]. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA neurology*. 2020;77(11):1440-5. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687>
- [10]. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [11]. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nature neuroscience*. 2021;24(3):368-78. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>
- [12]. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3099-105. <https://doi.org/10.1111/jth.15073>
- [13]. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 2021;110(7):2208. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
- [14]. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*. 2021;67(3):fmaa070. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070>
- [15]. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neuroscience letters*. 2021;743:135567. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135567>
- [16]. Ray ST, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(9):631-41. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00193-0](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00193-0)
- [17]. Kurd M, Hashavya S, Benenson S, Gilboa T. Seizures as the main presenting manifestation of acute SARS-CoV-2 infection in children. *Seizure*. 2021;92:89-93. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.08.017>
- [18]. Chen T-H. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children. *J Neurol Sci*. 2020;418. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2025/43/2024293>
- [19]. Almutairi MM, Sivandzade F, Albekairi TH, Alqahtani F, Cucullo L. Neuroinflammation and Its Impact on the Pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in medicine*. 2021;8:745789. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745789>
- [20]. Memar EHE, Heidari M, Ghabeli H, Pourbakhtyaran E, Haghighi R, Hosseiny SMM, et al. Neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 in children: an Iranian Hospital-Based Study. *Arch Iran Med*. 2023;26(3):166. <https://doi.org/10.34172/aim.2023.25>
- [21]. Guido CA, Lucidi F, Midulla F, Zicari AM, Bove E, Avenoso F, et al. Neurological and psychological effects of long COVID in a young population: A cross-sectional study. *Front Neurol*. 2022;13:925144. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.925144>
- [22]. Antoon JW, Hall M, Howard LM, Herndon A, Freundlich KL, Grijalva CG, et al. COVID-19 and acute neurologic complications in children. *Pediatrics*. 2022;150(5):e2022058167. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058167>
- [23]. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268(4):1133-70. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>
- [24]. Abbasi E, Ghazavi A, Abdi A, Afshari S. Comparative evaluation of the frequency and clinical manifestations of Guillain-Barré syndrome in children before and after the COVID-19 pandemic. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2025;29(3):293-300. <http://dx.doi.org/10.48307/FMSJ.2025.29.3.293>

- [25]. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
- [26]. Beslow LA, Linds AB, Fox CK, Kossorotoff M, Zuniga Zambrano YC, Hernández- Chávez M, et al. Pediatric ischemic stroke: an infrequent complication of SARS-CoV- 2. *Ann Neurol*. 2021;89(4):657-65. <https://doi.org/10.1002/ana.25991>
- [27]. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID- 19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
- [28]. Francoeur C, Alcamo AM, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Lovett ME, et al. Severe pediatric neurological manifestations with SARS-CoV-2 or MIS-C hospitalization and new morbidity. *JAMA network open*. 2024;7(6):e2414122. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.14122>