



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANTALYA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)
TANISI ALMIŞ ÇOCUK OLGULARIN GERİYE DÖNÜK KARDİYAK
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma KARA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA /2025



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANTALYA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)
TANISI ALMIŞ ÇOCUK OLGULARIN GERİYE DÖNÜK KARDİYAK
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma KARA

Tez Danıőmanı: Prof. Dr. Abdullah KOCABAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA /2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19.....	3
2.1.1. Koronavirüsler.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patofizyoloji ve Klinik Bulgular.....	4
2.1.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları.....	5
2.1.5. Tanı.....	5
2.1.6. Pediyatrik COVID-19 tedavisi.....	6
2.2. COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)	7
2.2.1. Tanım.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.2.3. Patofizyoloji.....	8
2.2.4. Klinik Bulgular.....	9
2.2.5. Tanı.....	11
2.2.6. Laboratuvar bulguları.....	15
2.2.7. Ayırıcı Tanı.....	16
2.2.8. Tedavi.....	20
2.2.9. Prognoz.....	22
2.3. ELEKTROKARDİYOĞRAFI (EKG).....	23
2.3.1. P Dalgası ve PR İntervalı.....	24
2.3.2. QRS Kompleksi.....	25
2.3.3. T Dalgası ve ST Segmenti.....	25

2.3.4. QT Aralığı ve QTc süresi Ölçümü.....	25
2.4. EKOKARDİYOĞRAFI (EKO).....	26
2.4.1. Doppler Ekokardiyografi.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Hasta seçimi.....	29
3.2. Hasta verilerinin toplanması ve değerlendirilmesi.....	29
3.3. Verilerin istatistiksel analizi.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇLAR.....	75
7. KAYNAKLAR.....	77
8. ÖZGEÇMİŞ	
9. EKLER	

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamalarında destek ve yardımını esirgemeyen, tez danışmanım olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, akademik bilgi ve tecrübelerini zihnimize işleyen değerli tez hocam Prof. Dr. Abdullah KOCABAŞ' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan ve bana her daim yol gösteren kıymetli hocalarım Doç.Dr.Ebru Atike ONGUN'a, Doç. Dr. Serdar KIHTIR' a, Doç. Dr. Bilge ALDEMİR KOCABAŞ, Doç. Dr. M. Gültekin KUTLUK, Doç. Dr. Sultan AYDIN, Doç. Dr. Muhammed KÖŞKER' e ve Doç. Dr. Abdurrahman İshak IŞIK' a,

Kendisi ile çalışmış olmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimi ile bizlere yenidoğanı sevdiren ve yenidoğan kliniğinde güvende hissettiren Doç. Dr. Ece KOYUNCU, Uzm. Dr. İsmail ÇETİNER, Uzm. Dr. Yaşar DEMİRELLİ' ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve eğitime katkıları için Uzm. Dr. Atiye Nil PALANCI SAKARYA ve Uzm. Dr. Hicran ALTIN başta olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Beraber çalıştığımız ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Zeynep, Begüm, Gökçe, Aybüke, Sultan ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Pediatrist olma serüvenimde ilk günden itibaren yanımda olup yeri ayrı olan ve hep yanımda olmasını istediğim sevgili Dr. Gözde ÇELİKER' e ve Dr. Hatice Nur KİRAZ' a, hem meslek etiğine hem ablalığı benim için çok kıymetli olan Dr. Eda POLAT' a, günlerimi güzelleştiren sevgili arkadaşlarım Ayten YILDIRIM ve Birgül YAZAN VURGUN' a, bu süreçte tanıdığım canım ablam Zehra KILINÇ' a,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri ve fedakarlıkları olan, geçen onca zorlu süreçte gece gündüz demeden yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta canım babam Ömer KARA ve kıymetli canım annem, adaşım Fatma KARA olmak üzere abim Yunus Emre KARA, ablam Esmâ TANIR ve ikizim Zeynep KAYAALTI' na,

Asistanlığa başlamamla kendisi de benimle bu yolculuğa çıkan, benim en iyi olmam için çabalayıp benimle her zaman gurur duyan, merhametine ve inancına hayran kaldığım, emeği, desteği, ilgisi ve sonsuz sevgisiyle her daim yanımda olan sevgili eşim Kamil Çağrı ÇİFTÇİOĞLU' na,

Sonsuz teşekkürlerimle....

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ALS	Absolü Lenfosit Sayısı
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BNP	Brain Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
COVID-19	2019 Yılı Koronavirüs Hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	Ekstracorporeal Membran Oksijenasyonu
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HLH	Hemofagositik Lenfhistiyositoz
İL	İnterlökin
IFN	İnterferon

IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KH	Kawasaki Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LV	Sol Ventrikül
LVEDD	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVESD	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MIS-C	Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PIMS-TS	Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated
QTc	Düzeltilmiş QT süresi
SARS-CoV	Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
TŞS	Toksik Şok Sendromu
WBC	Beyaz Kan Hücresi

TABLÖLAR

Tablo 1: MIS-C de en sık tutulan sistemler ve oranlar.....	10
Tablo 2: MIS-C hastalığının DSÖ ve CDC'ye göre tanı kriterler.....	12
Tablo 3: MIS-C ve KH karşılaştırılması	17
Tablo 4: MIS-C, Kawasaki hastalığı ve Toksik şok sendromu için tanı kriterleri.....	18
Tablo 5: MIS-C belirtileri ve olası diğer ayırıcı tanılar.....	19
Tablo 6: Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı MIS-C	22
tedavi yaklaşımı	
Tablo 7: MIS-C hastalarına ait demografik ve antropometrik veriler.....	31
Tablo 8: MIS-C hastalarının yatış yerlerine göre yattığı gün sayısı ve toplam izlem süreleri.....	33
Tablo 9: MIS-C hastalarına ait temel EKO verileri	33
Tablo 10: Yatış yerlerine göre EKO bulgularının karşılaştırılması	34
Tablo 11: MIS-C hastalarının başvuru laboratuvar bulguları	35
Tablo 12: Yatış yerlerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	36
Tablo 13: MIS-C hastalarının başvuru anındaki tansiyon değerleri.....	37
Tablo 14: Hastaların yatış yerlerine göre tansiyon değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 15: Hastalara ait başvuru bulgularının dağılımı.....	38
Tablo 16: Yatış yerlerine göre klinik bulgularının karşılaştırılması	39
Tablo 17: MIS-C hastalarına ait başvuru EKG bulgularının dağılımı	40
Tablo 18: Hastaların başvuru MIS-C ile ilişkili EKO bulguları.....	41
Tablo 19: Yatış yerlerine göre EKO bulgularının karşılaştırılması	42
Tablo 20: MIS-C hastalarına uygulanan tedavi seçenekleri	43
Tablo 21: Yatış yerlerine göre uygulanan tedavinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 22: Başvurudaki klinik bulguların varlığına göre EF değerlerinin karşılaştırılması...	45
Tablo 23: EF değeri ile laboratuvar değerleri, tansiyon ve yatış sürelerinin korelasyon.....	46
analizi	
Tablo 24: EF değerlerine göre yoğun bakıma yatış, ekokardiyografi tutulumu ve	48
verilen tedavinin karşılaştırılması	
Tablo 25: EF değerine göre EKO tutulum özelliklerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 26: IL-6 düzeyine göre yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 27: Kardiyak tutulum özelliğine göre IL-6 düzeyinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 28: IL-6 değeri ile EF, laboratuvar bulgusu ve yatış süresinin korelasyon analizi.....	51
Tablo 29: ALS düzeylerine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması.....	52

Tablo 30: ESH düzeyine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması	53
Tablo 31: ESH düzeyi ile EF, CRP ve yatış süresinin korelasyon analizi.....	54
Tablo 32: CRP düzeyine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması	55
Tablo 33: Prokalsitonin düzeyi ile EF, laboratuvar bulguları ve yatış süresinin korelasyon analizi.....	56
Tablo 34. Kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedaviye göre prokalsitonin düzeyinin karşılaştırılması	57
Tablo 35. COVID-19 total antikor düzeyi ile EF, laboratuvar bulgularının korelasyon analizi.....	58
Tablo 36. COVID antikor düzeyine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması	59
Tablo 37. Kardiyak tutulum varlığı, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavilere göre BNP düzeyinin karşılaştırılması	60
Tablo 38. Kardiyak tutulum varlığı, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavilere göre D-dimer düzeyinin karşılaştırılması	61
Tablo 39. D-dimer düzeyi ile EF, laboratuvar bulguları ve yatış süresinin korelasyon analizi.....	62
Tablo 40. Hastaların başvuru EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması ..	63
Tablo 41. Yatışının 3-5. gününde yapılan EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması	64
Tablo 42. Yatışının 7-10. gününde yapılan EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması	65
Tablo 43. 1, 3, 6 ve 12. aylarda yapılan EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması.....	66

ŞEKİLLER

Şekil 1: Göğüs ve ekstremiteler derivasyonları.....	24
Şekil 2: EKG Dalgaları ve İntervalleri.....	24
Şekil 3: Bazett formülü.....	25
Şekil 4: Ekokardiyografi görüntülerinin kalp anatomisindeki karşılıkları	26
Şekil 5: Ekokardiyografide M-Mode görünüm.....	27
Şekil 6: Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd) ve sistol sonu çapının (LVSD)	27
M-mode ekokardiyografi ile ölçümü	
Şekil 7: Standart bir Doppler Ekokardiyografide diyastolik fonksiyonun	28
değerlendirilmesi amacıyla kullanılan parametreler	
Şekil 8. MIS-C hastalarının cinsiyet dağılımı grafiği.....	31
Şekil 9. Hastaların hastaneye başvuru aylarının dağılımı.....	32
Şekil 10. MIS-C hastalarının yoğun bakıma yatış oranı	32

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 ilişkili Multisistemik inflamatuvar yanıt sendromu (MIS-C) tanısı ile hastaneye yatış ihtiyacı olan çocuk hastaların sosyodemografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, tedavi yaklaşımları, hastanede yatış süreleri, başvuruındaki kardiyak bulguları ve uzun dönemde yapılan ekokardiyografi bulgularındaki değişikliklerin gösterilmesi, laboratuvar bulguları ile EKO bulguları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya Ocak 2021 –Nisan 2022 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servis, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerine halsizlik, uzamış ateş, lenfadenopati, ödem, karın ağrısı, kusma, ishal, döküntü, gözlerde kızarıklık, çilek dili görünümü, baş ağrısı, uykuya meyil, solunum sıkıntısı, boğaz ağrısı, kas ağrısı şikayetleri ile başvuran ve yatırılarak tedavi edilen 1 ay-18 yaş arası 56 MIS-C hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik verileri, tıbbi hikayeleri, klinik özellikleri, laboratuvar, radyoloji ve ekokardiyografi bulguları ve uzun dönem takiplerindeki ekokardiyografi bulguları (başvuruda, 3-5. gün, 7-10. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay) ile aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastalar serviste yatanlar ve yoğun bakımda yatan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırması yapıldı. Hasta verileri, hasta dosyaları ve hastane veri tabanı sistemi üzerinden toplandı.

Bulgular: Olguların 18'i kız (%32.1), 38'i erkekti (%67.9). Olguların yaş ortalaması 8.5 ± 4.0 yıl idi. Olguların 21'i (%37.5) yoğun bakımda izlenirken 35'i (%62.5) serviste takip edildi. Hastaların yatış süreleri incelendiğinde servis yatışının ortalama 6.7 ± 2.4 gün olduğu, yoğun bakım yatış süresinin ortalama 3.8 ± 1.6 gün olduğu, izlem süresinin ise ortalama 7.1 ± 4.2 ay olduğu görüldü. Klinik bulgular incelendiğinde ise hastaların hepsinde ateş gözlemlenmiştir. Halsizlik, karın ağrısı, kusma, döküntü, çilek dili ve konjonktivit en sık görülen bulguları. Olguların hepsinin COVID-19 PCR testi negatif sonuçlanmıştır. Olguların %83.9'unun başvuruındaki EKG'sinin normal olduğu %10,7'sinde ise sinüs taşikardisi (n=6) olduğu gözlemlendi. Hem servis (n=35) hem yoğun bakımda (n=21) yatan hastalarda CRP, ESH, prokalsitonin, IL-6 yüksekliği, ferritin artışı görüldü. Trombosit sayısı düzeyinin yoğun bakımda yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü. Yoğun bakımda yatan hastaların BNP düzeyleri ortalaması serviste yatan hastalara göre daha yüksek

görüldü. Yoğun bakımda yatan hastaların tansiyon değerleri serviste yatan hastalara göre daha düşük görüldü. Hastalardan nörolojik bulgusu olanların (letarji, konfüzyon, baş ağrısı) daha çok yoğun bakımda takip edildiği görüldü. Hastaların EKO bulguları incelendiğinde EF düzeyleri ortalama %60.6 olduğu görüldü. Hastaların %7.1'inde EF %45 ve altında, %17.9'unda EF %46-54, %19.6'sında EF %55-59 ve %55.4'ünde EF %60 ve üzeri idi. Ekokardiyografide görülen en sık kardiyovasküler bulgu sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kapak yetmezliği idi. Diğer bulgular ise koroner arterlerde perivasküler ekojenite artışı ve tapering kaybı/ ektazi ve perikardiyal efüzyondur. Bu tutulumların beraber görülebildiği de yapılan ekokardiyografilerde gösterildi. Hastalardan %45 ve altında EF gösterenlerin %75'inin yoğun bakımda takip edildiği gözlemlenmiştir. Hastaların takibinde 1. aydaki EKO bulguları incelendiğinde %12.5 hastada tutulum görülürken bir yılın sonunda hastaların %1.8'inde (n=1) kardiyak tutulum mevcuttu. Böylelikle kardiyak etkilenmenin azalarak normale döndüğü gözlemlenmiştir. Hastalara uygulanan tedavi türü incelendiğinde bir kişi hariç 55 hastaya tedavi verildiği, bunun %94.6'sına IVIG tedavisi verildiği, %64.3'üne pulse steroid tedavisi verildiği, %96.4'üne steroid tedavisi verildiği, %92.9'una DMAH tedavisi verildiği, %71.4'üne aspirin tedavisi verildiği, %30.4'üne ise inotrop tedavisi verildiği gözlemlenmiştir. İnotrop desteği alan hastaların EF'si almayanlara göre daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: MIS-C tanısı alan hastaların kardiyak tutulumu geniş bir yelpazeye sahip olmakla beraber ventrikül disfonksiyonu, kapak yetmezliği, miyokardit, perikardit/perikardiyal effüzyon, koroner arter dilatasyonu/anevrizması, aritmi, elektriksel iletim anormallikleri, tromboembolik komplikasyonlar ve pankardit, kalp yetmezliği ve şok olarak karşımıza çıkabilir. EKG ve ekokardiyografide saptanan kardiyak tutulum hastalığın şiddeti, morbidite ve mortalitesi hakkında fikir verebilir. Erken tanı ve etkin tedavi kardiyak tutulumla bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltacaktır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların MIS-C'nin farkındalığını ve klinik, tanı ve tedavi özellikleri açısından bilinirliğini artırarak klinisyenlere katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler:

MIS-C, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, kardiyak tutulum

ABSTRACT

Aims: The aim of this study was to investigate the sociodemographic data, clinical characteristics, laboratory findings, treatment approaches, duration of hospitalization, cardiac findings at admission and changes in echocardiography findings in the long term, and to investigate the relationship between laboratory findings and ECHO findings in pediatric patients who needed hospitalization with the diagnosis of COVID-19-related Multisystemic Inflammatory Response Syndrome (MIS-C).

Materials and Methods: In this retrospective study, 56 MIS-C patients aged between 1 month and 18 years who were admitted to the Pediatric Emergency Department, Pediatric Infectious Diseases outpatient clinics of Antalya Training and Research Hospital between January 2021 and April 2022 with complaints of malaise, prolonged fever, lymphadenopathy, edema, abdominal pain, vomiting, diarrhea, rash, redness of the eyes, strawberry tongue appearance, headache, tendency to sleep, respiratory distress, sore throat, myalgia and were hospitalized and treated were included. Sociodemographic data, medical history, clinical features, laboratory, radiology and echocardiography findings, echocardiography findings at long-term follow-up (admission, day 3-5, day 7-10, 1 month, 3 months, 6 months, 9 months and 12 months) and treatments received were recorded. Patients were divided into two groups as patients hospitalized in the ward and patients hospitalized in the intensive care unit. Parameters were compared between the groups. Patient data were collected from patient files and hospital database system.

Results: Eighteen of the patients were female (32.1%) and 38 were male (67.9%). The mean age of the patients was 8.5 ± 4.0 years. 21 (37.5%) of the patients were followed up in the intensive care unit while 35 (62.5%) were followed up in the ward. The mean duration of hospitalization in the ward was 6.7 ± 2.4 days, the mean duration of intensive care unit hospitalization was 3.8 ± 1.6 days, and the mean duration of follow-up was 7.1 ± 4.2 months. When clinical findings were analyzed, fever was observed in all patients. Fatigue, abdominal pain, vomiting, rash, strawberry tongue and conjunctivitis were the most common findings. COVID-19 PCR test was negative in all cases. 83.9% of the cases had normal findings on admission ECG and 10.7% had sinus tachycardia (n=6). Increased CRP, sedimentation rate, procalcitonin, procalcitonin, Interleukin-6 and ferritin levels were observed in both ward (n=35) and intensive care unit (n=21) patients. PLT level was lower in patients hospitalized in the intensive care unit compared to patients hospitalized in the ward. Mean BNP levels were higher in patients hospitalized in intensive care unit compared to patients hospitalized in the ward. Blood pressure values of patients hospitalized in the intensive care unit were lower than

those of patients hospitalized in the ward. Patients with neurologic findings (lethargy, confusion, headache) were more common in the intensive care unit. When the ECHO findings of the patients were analyzed, the mean percentage of EF levels was 60.6. EF was 45% or less in 7.1% of the patients, EF 46-54% in 17.9%, EF 55-59% in 19.6% and EF 60% or more in 55.4%. The most common cardiovascular findings on echocardiography were left ventricular systolic dysfunction and valvular regurgitation. Other findings included increased perivascular echogenicity and loss of tapering/ ectasia in the coronary arteries, and pericardial effusion. Echocardiograms also showed that these involvements could be seen in combination. It was observed that 75% of patients with $EF \leq 45\%$ were followed up in intensive care unit. When the ECHO findings at the 1st month of follow-up were analyzed, 12.5% of the patients had cardiac involvement, whereas 1.8% (n=1) of the patients had cardiac involvement at the end of one year. Thus, it was observed that cardiac involvement decreased and returned to normal. 55 patients received treatment except for one patient (94.6% IVIG treatment, 64.3% pulse steroid treatment, 96.4% steroid treatment, 92.9% DMAH treatment, 71.4% aspirin treatment, and 30.4% were given inotropic treatment). The EF of the patients who received inotropic support was found to lower than those who did not.

Conclusion: Cardiac involvement in patients diagnosed with MIS-C is wide-ranging and may include ventricular dysfunction, valvular insufficiency, myocarditis, pericarditis/pericardial effusion, coronary artery dilatation/aneurysm, arrhythmia, electrical conduction abnormalities, thromboembolic complications and pancarditis, heart failure and shock. Cardiac involvement detected on ECG and echocardiography may give an idea about the severity, morbidity and mortality of the disease. Early diagnosis and effective treatment will reduce complications due to cardiac involvement. We believe that the results of our study will contribute to clinicians by increasing the awareness of MIS-C and its clinical, diagnostic and therapeutic features.

Key words: MIS-C, electrocardiography, echocardiography, cardiac involvement

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde, 2019 yılının sonlarında, pnömونيye benzer vakalarda şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs tespit edildi (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 yılı koronavirüs hastalığı (COVID-19) adı verilen koronavirüslerin sebep olduğunu bir hastalığı bildirdi (2). 11 Mart 2020'de COVID-19 hastalığını bir pandemi olarak ilan etti (3). COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda hastalıktan birkaç hafta sonra dirençli ateş, karın ağrısı, hipotansiyon ve miyokardiyal etkilenme gibi multisistem tutulumu olan hastalık Nisan 2020'de Avrupa'da görülmeye başlandı. Birleşik Krallık'ta PIMS-TS (Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated) adı verilen bu sendrom, benzer vakaların birçok ülkeden raporlanması ile birlikte Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından MIS-C (Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children) olarak tanımlanmış ve adlandırılmıştır (4,5). Birçok sistem tutulumu ve çeşitli klinik bulguların görüldüğü MIS-C'nin klinik seyri değişken olmakla beraber farklı çalışmalarda değişen oranlarda şok tablosu, yoğun bakım ihtiyacı ve ölümler bildirilmiştir (6–9). MIS-C olgularında; anormal tam kan sayımı bulguları (lenfopeni, nötrofili, hafif anemi, trombositopeni), inflamatuvar belirteçlerde belirgin yükseklik [C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6)], kardiyak belirteçlerde yükseklik, hipoalbuminemi, karaciğer enzimlerinde yükselme, yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), hipertrigliseridemi görülebilmektedir (10,11).

MIS-C olgularında görülen kardiyak tutulum, MIS-C'yi şiddetli akut COVID-19'dan ayırmakta yardımcı olan temel özellik olarak görülmüştür (10,11). Kardiyak değerlendirme için; elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzim tetkikleri (troponin, BNP, NT-proBNP) ve ekokardiyografi (EKO) yapılması önerilmektedir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda; Kawasaki hastalığı (KH) bulguları olmayan hastalarda dahi kardiyak tutulum saptanması nedeniyle, MIS-C tanısı alan tüm hastalara EKO yapılmasının önemi vurgulanmaktadır (9).

CDC ve DSÖ tarafından çocuk olguların yaş, ateş süresi, organ tutulumu, laboratuvar bulguları ve SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtını içeren tanı kriterleri belirlenmiştir (12,13). Amerikan Romatoloji Derneği tarafından klinisyenlerin deneyimleri ile belirlenen; hastalığa yönelik tanısal algoritma ve tedavi yaklaşımını içeren kılavuzlar yayınlanmıştır (8).

Bu çalışmamızın amacı; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2021 – Nisan 2022 tarihleri arasında MIS-C tanısı almış 1 ay-18 yaş arası 56 çocuk hastanın verilerinin geriye dönük incelenerek hastane kayıtlarından elde ettiğimiz verilerle demografik özelliklerinin, klinik özelliklerinin, laboratuvar bulgularının, kardiyak tutulumlarının ve tedavi özelliklerinin araştırılmasıdır.

MIS-C tanısı alan çocuk hastaların çocuk kardiyoloji uzmanları tarafından başvuru anında yapılan EKO ile hastalığın ciddiyetinin ve tedavisinin belirlenmesi; takibinde yapılan ekokardiyografik incelemelerle kardiyak bulguların hastalığın klinik seyrini nasıl etkilediğinin ortaya konması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler, zoonotik, pozitif polariteli, tek zincirli, zarflı RNA virüslerinden oluşan bir virüs ailesidir. Pozitif polariteli olup RNA'ya bağımlı RNA polimeraz içermezler fakat genomlarında bu enzim kodlanmaktadır. Koronavirüslerin zarflarında glikoproteinden oluşan çubuksu uzantılar mevcuttur. Bu çubuksu uzantılar taç benzeri yapılar olduğu için Latince'deki "taç" anlamında olan 'corona' kelimesinden yola çıkarak bu virüslere koronavirus (taçlı virüs) adı verilmiştir (14). Koronavirinae ailesi 4 alt türden oluşur. Bunlar alfa koronavirüs, beta koronavirüs, gama koronavirüs ve delta koronavirüslerdir. Bu virüslerden sadece alfa ve beta koronavirüsler insanları enfekte edebilmektedir (15). COVID-19 hastalığına neden olan ve SARS-CoV-2 olarak tanımlanmış olan virüs koronavirüs ailesinden olup bir beta koronavirüstür (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Wuhan Belediye Sağlık Komisyonu 31 Aralık 2019'da etiyolojisi açıklanamayan viral pnömoni vakalarını duyurmuştur. Wuhan'daki deniz ürünlerinin satıldığı pazarda ilk görülen ve etkeni bilinmeyen 27 pnömoni vakasının birbiri ile ilişkisi olduğundan şüphe edilmiştir. 9 Ocak 2020 tarihinde yeni bir koronavirüs olan 2019-nCoV, Wuhan'daki pnömoni salgınının nedeni olarak resmen tanımlanmıştır. Bu virüsün genetik dizisinin resmi duyurusu yapıldıktan sonra 11 Ocak 2020 tarihinde Wuhan'da laboratuvar ortamında doğrulanmış 41 SARS-CoV-2 pnömoni vakası olduğu bildirilmiştir (17). Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak 2020 tarihinde Tayland'da saptanmış olup; Avrupa'da ilk vaka 24 Ocak 2020 tarihinde bildirilmiştir (17). Hızla yayılmaya devam eden SARS-CoV-2 enfeksiyonu DSÖ tarafından COVID-19 hastalığı olarak isimlendirilmiştir. 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ tarafından halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiş olup COVID-19 hastalığı 11 Mart 2020 tarihinde pandemi kabul edilmiştir. 1 Nisan 2022 tarihinde tüm dünya genelinde DSÖ'ye 486.761.597 COVID-19 hastası bildirilmiş olup COVID-19 hastalığı sebebiyle açıklanan ölüm sayısı 6.142.735'tir (18).

2.1.3. Patofizyoloji ve Klinik Bulgular

SARS-CoV-2 virüsünün primer bulaşma şekli, damlacık ve temas yolu ile olmaktadır. SARS-CoV-2 virüsünün cansız nesneler ve yüzeyler üzerindeki canlılığının değerlendirildiği bir çalışmada SARS-CoV-2'nin paslanmaz çelik ve plastik yüzeyler üzerinde iki ila üç güne kadar, karton yüzeyler üzerinde bir gün kadar, bakır yüzeyde ise dört güne kadar canlı

kalabileceği gösterilmiştir (19). COVID-19 hastalığının ortalama kuluçka süresi 5 gün olarak tahmin edilmekte ve hastaların çoğunda enfeksiyondan 11.5 gün sonra semptomlar ortaya çıkmaktadır (20). SARS-CoV-2 virüsü, hücreyi ACE-2 reseptörü aracılığıyla enfekte etmektedir (21). Goblet hücreleri, tip-2 pnömositler, enterositler ACE-2 enzimini içermesi sebebiyle virüsün en sık yerleşim gösterdiği yerlerdir ve bu sebeple klinik bulgular daha çok solunum sistemi ve gastrointestinal sistem bulguları olarak görülmektedir (22).

COVID-19 hastalığı klinik olarak geniş bir spektrumla karşımıza gelebilmektedir. Asemptomatik olabildiği gibi hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan pnömونيye; çoklu organ yetmezliğinden septik şoka kadar gidebilen, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) yol açabilmektedir. Ek olarak COVID-19'da kardiyovasküler, nörolojik, dermatolojik, endokrinolojik, hepatobiliyer, renal ve diğer akciğer dışı semptomların görüldüğü gösterilmiştir (23). Hastalıkta en sık görülen semptom ateş (%78.4) ve öksürüktür (%58.3). Hastalar kas ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık, göğüste sıkışma ve nefes darlığı ile gelebilmektedir. Ayrıca hastalar bulantı, kusma, ishal, boğaz ağrısı, baş ağrısı, titreme ve burun akıntısı ile başvuru yapabilmektedir (24).

COVID-19'a bağlı olarak miyokardiyal tutulum [sol ventrikül (LV) disfonksiyonu, miyokardit, sağ ventrikül dilatasyonu], aritmiler (birinci derece atriyoventriküler blok, ikinci derece atriyoventriküler blok, prematür ventriküler atım, atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi; perikardit, perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad; koroner tutulum (koroner arterlerde dilatasyon ve anevrizmaları, koroner arterlerde tromboz) gibi çeşitli kardiyak patolojiler görülmüştür (25–29).

2.1.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

COVID-19 hastalığında en sık görülen laboratuvar bulguları beyaz küre artışı (lökositoz), lenfosit sayısında düşme (lenfopeni), LDH yüksekliği, transaminaz yüksekliği (ALT, AST artışı), inflamatuvar parametrelerinde (ferritin, CRP, ESH) yükseklik ve pıhtılaşma parametrelerinde (protrombin zamanı (PT), aktive protrombin zamanı (aPTT), fibrinojen, D-dimer) anormalliklerdir (30).

COVID-19 hastalarında görüntülemelerde görülen bulgular sıklıkla hastalık başlangıcından 10-12 gün sonra en şiddetli düzeyde görülmektedir. Çocuklarda tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi akciğer grafisi olmakla birlikte ileri değerlendirilme ihtiyacı olan hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilmektedir (31). COVID-19 hastası hastaların yapılan toraks BT'sinde tipik olarak görülen bulgular buzlu cam opasiteleri, konsolide alanlar, plevra kalınlığında artış, interlobüler septal kalınlık artışı ve hava bronkogramlarıdır. Plevral efüzyon, bronşektazi, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatiler de görülen diğer bulgulardandır. BT bulguları sıklıkla periferik yerleşimli ve iki taraflı olmakla beraber santral

yerleşimli ve tek taraflı olabilmektedir. Tüm bu bulgular diğer viral pnömonilerde de görülmekle beraber COVID-19 hastalığına özgü bulgular değildir (32).

2.1.5. Tanı

SARS-CoV-2 enfeksiyonu için kullanılan tanı testleri real time-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ve antijen testidir (33). Nazofaringeal sürüntü örneklerinde veya alt solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA tespit edilmesiyle SARS-CoV-2 teşhisi konur (34). Bu örneklerde test pozitifliğinin zirveye ulaşması farklılık göstermektedir. Üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA için PCR test sonucu pozitifliği, semptomların başlamasından 7-10 gün sonra zirveye yaparken alt solunum yolu örneklerinde ise semptom başlangıcından sonra 3 hafta boyunca RNA PCR pozitifliği görülebilir (35). Uzun süreli viral RNA tespiti her zaman bulaştırıcı bir virüsün varlığını göstermeyebilir (34). Çocuklarda hangi durumlarda PCR testi alınması gerektiği “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi’nde yayınlanmıştır (36).

Bu rehberde göre;

A. Hane halkının değerlendirilmesi

- ☐ Aynı hane halkı içerisinde, son 14 gün içerisinde, solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırışı olan,
- ☐ Aynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan,
- ☐ Aynı hane halkı içerisinde ateşi ve öksürüğü olan ya da ateşli veya ateşsiz solunum sıkıntısı şikayetleri olan birisinin varlığı,
- ☐ COVID-19 tanısı alan birisi ile temas hikayesinin varlığı,

B. Şikayet ve semptom bulguları

- ☐ Çocuğun ateş hikayesinin varlığı ya da ölçülen ateş değerinin 38°C veya üzerinde olması,
- ☐ Akciğer dinleme bulgularının varlığı,
- ☐ Takipne varlığı,
- ☐ Yeni başlangıçlı öksürük varlığı,
- ☐ Oda havasında, oksijen saturasyonunun %92 veya daha düşük olması

Aşağıdaki durumlarda COVID-19 PCR testi istenilir;

- ☐ A ve B’den en az birer tanesinin varlığı,
- ☐ B’den en az ikisinin varlığı (her bir şık için başka bir nedenle ilişkili olduğunun kesin olarak gösterilememesi),
- ☐ Aynı hane halkı içerisinde 2 veya daha fazla sayıda COVID-19 tanısı alan kişi varlığı,
- ☐ 9 aydan küçük, COVID-19 tanısı alan anne bebekleri,

□ Gebeliği döneminde, COVID-19 tanısı alan anne bebekleri.

Teşhise katkıda bulunan diğer testler ise spesifik antikor yanıtlarının gösterilmesidir. Doğrudan teşhis, aktif enfeksiyonun gösterilmesi için altın standarttır. Spesifik antikorlarının tespit edilmesi, hem epidemiyolojik amaçlar hem de teşhis için virüsle önceden karşılaşmanın tanımlanmasında önemli bir göstergedir (34).

2.1.6. Pediatrik COVID-19 tedavisi

Çocuk hastalarda COVID-19 enfeksiyonun hafif klinik formu görülmesi sebebiyle hastalarda destekleyici bakım önerilmiştir ve genellikle yeterli olmaktadır. Ateş olması halinde antipiretik tedavi verilebilir. İkincil bakteriyel enfeksiyon gelişimi düşünüldüğünde ise ampirik antibiyoterapi başlanabilir (37,38). COVID-19 pozitif olan çocuk hastalarda eşlik eden hastalık varlığı durumlarında (obezite, serebral palsy, nörolojik gelişim sorunları, immüno-compromize çocuklar, genetik sendromlar, kardiyopulmoner hastalık varlığı) her hasta için verilecek tedavi ayrı olarak değerlendirilmeye alınmalıdır. Çocuk hastalarda olası ağır viral pnömoni bulguları olanlar ve risk faktörü olan, hafif fakat ilerleme gösteren vakalarda ilaç tedavisi verilmelidir (36).

Türkiye dahil tüm dünyada tedavi olarak hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, ritonavir/lopinavir gibi antiviral ajanlar kullanılmaktadır (39). Hidroksiklorokin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 28 Mart 2020 tarihinde acil kullanım önerisi ile kullanılmaya başlanmıştır fakat hastalık seyri boyunca kullanımının yararı net olarak gösterilememiş olması sebebi ve potansiyel yan etkileri nedeniyle artık önerilmemektedir (40). Hidroksiklorokinin yan etki olarak kardiyak aritmi riskini arttırdığı bilinmektedir. Hidroksiklorokin kullanılmış olan COVID-19 hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda ilacın QT süresinde uzamaya yol açabildiği görülmüştür (41). Bu bilgiler ışığında FDA tarafından yayınlanan acil kullanım önerisi 15 Temmuz 2020 tarihinde geri çekilmiştir (33).

Çocuk ve ergen hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu sebebiyle ölüm nadir olarak görülmektedir (42). Yedi ülkede (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, Güney Kore, Birleşik Krallık ve ABD) yapılmış olan analizde, çocuk hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ölüm oranı 100.000'de 0.17 olarak bildirilmiştir (43)

2.2. COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)

2.2.1. Tanım

Nisan 2020 tarihinden itibaren Avrupa’da COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda karın ağrısı, dirençli ateş, hipotansiyon, ensefalopati ve kardiyovasküler bulguların bulunduğu çoklu sistem tutulumu ile seyreden ve yüksek inflamatuvar belirteçlerin ve kardiyak markerların eşlik ettiği şiddetli bir hastalık tablosu görülmüştü. Bu vakalar hem Kawasaki hastalığı hem toksik şok sendromunun klinik seyrine benzer vakalardı.

Birçok sistemde ve geniş yelpazede klinik bulguların görüldüğü MIS-C’nin klinik seyri değişkenlik göstermiştir. Farklı çalışmalarda farklı oranlarda şok tablosu, yoğun bakım ihtiyacı ve ölümler bildirilmiştir (7,9,44). Bu hastalardan çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) yatışı olup takibinde inotropik desteği alması gerekenler mevcut olduğu raporlanmıştır. Bazılarının ise solunum sıkıntısı sebebiyle non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olduğu bildirilmiştir (45). COVID-19 salgınından etkilenen bu çocukların alınan SARS-CoV-2 virüsü RT-PCR testleri negatif saptanırken geçirilmiş enfeksiyonu gösteren antikor testlerinin pozitif olduğu görüldüğü için bu klinik sendromun post enfeksiyöz geliştiği varsayılmıştır (45,46).

2.2.2. Epidemiyoloji

COVID-19 ilişkili MIS-C’nin dünyadaki insidansı kesin olarak bilinmemekle beraber Mart 2020 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında çocuk ve ergen yaşlardaki bireylerde yapılan Newyork merkezli bir çalışmada COVID-19 hastalığı insidansının 322/100.000 olduğu; MIS-C insidansının ise 2/100.000 olduğu raporlanmıştır (47). Fransa merkezli bir çalışmada ise 15 yaşından küçük çocuklarda laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu insidansının %2.1; MIS-C insidansının %0.2’den az olduğu bildirilmiştir (48). MIS-C hastalığının görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan başka bir çok merkezli bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olan 7780 çocuktan 11 tanesinin MIS-C kriterlerini karşıladığı bildirilmiş ve MIS-C insidansı %0.14 olarak raporlanmıştır (49).

Mayıs 2020-Mayıs 2022 arasında kaydedilen MIS-C tanılı 8210 hastayı kapsayan bir çalışmada medyan yaşı 9 yaş bulunmuş, hastaların yaklaşık yarısının 5-13 yaş aralığında olduğu, %61’inin erkek cinsiyette olduğu raporlanmıştır (50). Türkiye’de 614 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastaların %57’sinin erkek, medyan yaşın 7.4 yıl olduğu belirtilmiştir (51). MIS-C vakalarının çoğu Avrupa ve ABD’den bildirilmiş olup Ortadoğu ve Batı Asya’dan bildirilen vaka sayısı, Doğu Asya’dan daha çok, Batı dünyasından daha azdır (52-54).

2.2.3. Patofizyoloji

İnkomplet Kawasaki hastalığı, Toksik şok sendromu veya sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositoz/Makrofaj Aktivasyon Sendromu (sHLH/MAS) benzeri olarak tariflendirilen MIS-C hastalığının, semptomatik veya asemptomatik COVID-19 enfeksiyonunu takiben görülen inflamasyon ile ilişkili gecikmiş bir immünolojik fenomen olduğu düşünülmektedir. ABD kaynaklı bir araştırmada bu mekanizmanın üç evrede gerçekleştiği öngörülmüş ve bu aşamalar açıklanmıştır (45,55,56).

- 1. evre SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken evresidir. Bu evrede olan çocuk hastalar asemptomatik olabilirler veya hafif semptomlar gösterebilirler.
- 2. evre pulmoner evre olarak geçmektedir. Bu evre her ne kadar erişkinlerde şiddetli görülebilse de birçok çocuk hastada bu evre görülmemiş veya hafif enfeksiyon şeklinde geçirilmiştir.
- 3. evre hiperinflamasyonun geliştiği evre olarak bilinmektedir. Erken enfeksiyon ve pulmoner evrelerden sonra geç dönemde makrofaj aktivasyonu gerçekleşmekte ve ardından T-helper hücreler uyarılmaktadır. T-helper hücrelerin uyarılması ile birlikte çeşitli sitokinlerin (TNF- β , IL-12, IL-6, IL-1 β , IL-23, IL-4, IFN) salınmasıyla makrofaj, nötrofil ve monositler uyarılmakta ve aktive olmaktadır. Diğer yandan B hücre ve plazma hücre aktivasyonu gerçekleşmekte ve hiperimmün tepkiye yol açan antikolar üretilmektedir. Böylelikle gelişen sitokin fırtınası ve hiperimmün cevap MIS-C kliniğinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Hiperinflamatuvar yanıt aynı zamanda endotel disfonksiyonu ve mikroanjyopati ile de ilişkili bulunmuştur. MIS-C hastalarında vasküler inflamasyon ve hasarla ilişkili biyobelirteçler yükselmiştir (57).

MIS-C hastalarının çoğunda SARS-CoV-2 için IgG antikoları saptanırken, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü ile alınan RT-PCR test pozitifliğinin düşük olması ise MIS-C'nin akut viral enfeksiyon sonucu değil duyarlı çocuklarda kontrolsüz bağışıklık sistemin verdiği tepki sonucu geliştiğini desteklemektedir (58–62). Genel olarak, MIS-C hastalarının solunum yollarında virüs saptanmadığı düşünülürken Mart 2020 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında COVID-19 ve MIS-C nedeniyle kaybedilen çocuk hastalar üzerinde bir otopsi çalışması yapıldı. Bu çalışmada MIS-C tanılı iki hastanın kalp ve beyindeki endotel hücrelerinde, immünohistokimyasal yöntemle SARS-CoV-2'nin varlığı gösterildi. Buna ek olarak, akut ensefalopatili MIS-C'li bir çocuğun beyin dokusunda ve akut kolitli bir çocuğun bağırsak dokusunda SARS-CoV-2'nin varlığı gösterildi (63). Yapılan başka bir çalışmada ise MIS-C tanılı bir hastanın kolon hücrelerinde SARS-CoV-2 spike proteini saptandı. Bu bulgu SARS-CoV-2 RNA'sının MIS-C hastalığı olan çocuklarda haftalarca gastrointestinal kanalda

kalarak, gastrointestinal mukoza bariyerinin geçirgenlik artışından ve ağır barsak inflamasyonundan sorumlu olduğunu düşündürmüştür (64).

2.2.4 Klinik Bulgular

MIS-C'nin hastalık şiddet skoru literatürde tam anlamıyla tanımlanmamakla beraber ateş yüksekliği dışında; yaşamsal bulgularında bir anormallik bulunmayan, oral alım zayıflığı haricinde yatış kriteri bulunmayan, hafif dehidrate ve klinik ilerleme gösterebilecek hastalar "hafif"; şok veya diğer yoğun bakım ihtiyacı ve takibi gerektirecek kriterleri olmayan hastalar "orta"; tüm tanı kriterlerini karşılayan ve hasta görünümlü, organ disfonksiyonu olan, kardiyovasküler veya solunum desteği gerektiren, yoğun bakım takibine alınan hastalar ise "ağır" olarak sınıflandırılmıştır (65).

MIS-C'de görülen en önemli ve ana klinik bulgu yüksek ateştir. Yapılan çalışmalarda ateşin hastaların hepsinde görüldüğü raporlanmış olmakla beraber bu hastaların %90'ında dört günden uzun, %78 hastada ise beş günden uzun sürdüğü gösterilmiştir (9,47). Carlin ve ark. tarafından yapılan MIS-C tanısı alan hastalar ile diğer ateşli hastalığı olan hastaların ateş özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada MIS-C hastalığında görülen ateşin diğer rutin pediatrik ateşli hastalıklardan daha uzun süre seyrettiği ve daha yüksek derecelerde ölçüldüğü görülmüştür (8,66).

MIS-C hastalığının kliniğinde ateş ile birlikte birçok sisteme ait bulgular görülmektedir. Mukokutanöz sistem (cilt döküntüsü, konjonktivit, oral mukozal değişiklikler, çilek), gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı), kardiyovasküler sistem (göğüs ağrısı, hipotansiyon, şok, konjestif kalp yetmezliği, miyokardit, perikardiyal efüzyon), hematolojik sistem (yüksek D-dimer seviyeleri, trombositopeni, lenfopeni), nörolojik sistem (baş ağrısı, konvülsiyon), alt solunum sistemi (öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı) en sık tutulum görülen sistemlerdir. Bununla birlikte hastalarda servikal lenfadenopati, periorbital ödem, akut böbrek hasarı, eklem ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, bulunabilmektedir (9,47,59). Bu görülen semptom ve bulgular spesifik olmayıp başka birçok enfeksiyon hastalıklarında veya onkolojik/inflamatuvar durumlarda da görülebilir. Tüm yaş gruplarında en sık tutulan organ sistem gastrointestinal sistemdir. İkinci sırayı ise çoğunlukla kardiyovasküler sistem tutulumu alır. ABD'de yapılan üç farklı çalışmada MIS-C hastalarında en sık tutulan sistemlerin oranları Tablo-1'de gösterilmiştir (9,47,59).

Tablo-1: MIS-C de en sık tutulan sistemler

	Feldstein ve ark.(9)	Dufort ve ark.(47)	Godfred ve ark.(59)
Kardiyovasküler sistem	%80	%54	%86
Gastrointestinal sistem	%92	%80	%91
Mukokutanöz sistem	%74	%61	%71
Hematolojik sistem	%76	Çalışmada belirtilmemiştir.	%74
Nörolojik sistem	%7	%30	%63
Alt solunum sistemi	%70	%40	%38

MIS-C hastalarında karın ağrısının şiddetli görülmesi sebebiyle akut apandisit düşünülebilmekte ve bu hastalar opere edilebilmektedir (67). Hastaların bir kısmında sistemik hiperinflamasyon/vazodilatasyon veya miyokardiyal tutulum sonucu gelişen kardiyak disfonksiyona bağlı ve hipotansiyon gibi sebeplerden kaynaklı hastaların takipte yoğun bakım ihtiyacı ve inotrop desteği gerekebilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği gerektirecek kadar ağır hastalığı olanlar da bildirilmiştir. Kardiyak tutulum ve nörolojik etkilenme adolesanlarda, küçük çocuklara göre daha yaygın görülür (9,28,58,59). MIS-C hastalığında ölüm oranları değişiklik göstermektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada ölüm oranı %2 olarak bildirilmekle birlikte İran’da yapılan çalışmada bu oran %11 olarak raporlanmıştır (9,44).

MIS-C hastalarının başvuru ve takibinde değişen oranlarda tipik veya atipik KH bulguları görülebilmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada MIS-C tanısı olan 0-5 yaş arası hastaların %48’inin, 6-12 yaş arası hastaların %43’ünün, 13-20 yaş arası hastaların %12’sinin KH veya atipik KH benzeri tablo ile başvurduğu gösterilmiştir (47).

MIS-C’de kardiyovasküler hasar gelişebilir fakat bunun altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Miyokardiyal hasarın; viral bir kardiyomiyosit toksisitesi, mikrovasküler disfonksiyon, iskemi kaynaklı olabileceği düşünülmekte ve bunun şiddetli sistemik inflamasyon, akut strese kaynaklanabileceği bildirilmektedir (9,68). MIS-C’nin kardiyak komplikasyonları olarak ventrikül disfonksiyonu, kapak disfonksiyonu, koroner arter dilatasyonu/anevrizması, perikardiyal effüzyon, ritm bozuklukları, elektriksel iletim anormallikleri, tromboembolik komplikasyonlar gösterilmiş ve yapılan çalışmalarda farklı insidanslar bildirilmiştir (68–74). Koroner arter dilatasyonunun KH’de görüldüğü gibi arteriyel duvarın inflamatuvar hücreler tarafından tahrip edilmesinin veya bu ortamdan kaynaklanan vazodilatasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. MIS-C’de tanımlanan

koroner belirtilerin nispeten hafif ve hızlı düzelme özelliği, koroner arter dilatasyonunun proinflatuar ortam kaynaklı olduğu düşüncesini desteklemektedir (9,68,75). MIS-C hastalarında en yaygın EKO bulgusu hafif veya orta derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile seyreden akut miyokardiyal disfonksiyondur (9,28).

Hastaların çoğunda akciğer grafisinde normal bulgular vardır (76). Bazı hastalarda ise akciğer grafileri veya toraks BT’de plevral efüzyon, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik pulmoner ödem bulguları, atelektazi, pnömoniyi düşündüren asimetrik parankim konsolidasyonları ARDS ile uyumlu buzlu cam dansitesi görülmüştür (71,76,77).

MIS-C hastalarında bildirilen diğer durumlar ise seröz efüzyonlar (plevral, perikardial, peritoneal), akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, nadiren epididimoorşit ve yeni başlangıçlı Tip 1 diyabetir (45,78–81). Mezenterik, servikal, aksiller, subpektoral lenfadenopatiler MIS-C hastalarında yaygın bir inflamasyon belirtisi olarak kaydedilmiştir (76,77,82).

Dermatolojik ve mukokutanöz bulgular (cilt döküntüsü, konjonktivit, oral mukozal değişiklikler, çilek dili) küçük çocuklarda, adölesanlardan daha sık olmak üzere hastaların çoğunda rapor edilmiştir (83,84). MIS-C hastalarında görülen döküntüler çoğunlukla makulopapüler tiptedir (85,86).

MIS-C vakalarında en sık görülen nörolojik semptom ve bulgular baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, menenjizm, akut ensefalopati, aseptik meningoensefalittir (87,88). Görme sorunları, fotofobi, sinirlilik, disfaji, proksimal kas güçsüzlüğü, serebellar ataksi, periferik nöropatiler, kranial sinir paralizileri ve diplopi ise diğer nörolojik bulgulardan bazılarıdır (89,90).

Bilindiği üzere COVID-19 enfeksiyonu yaygın endotel hasara sebep olmaktadır. Fibrinojen yüksekliği, artmış D-dimer, Faktör VIII seviyesi ve düşük antitrombin III pıhtılaşmayı aktive eder. Bu yüzden COVID-19 hastalığında derin ven trombozları, pulmoner emboli, arteriyel tromboz, mikrovasküler tromboz ve felçler dahil olmak üzere tromboembolik olayların gelişme riski yüksektir. MIS-C hastalarında da pıhtılaşma aktivasyonu (yüksek D-dimer ve fibrinojen), inflamasyon, çoklu organ disfonksiyonu kanıtı vardır. MIS-C hastalarının yetişkin akut COVID-19 hastaları gibi yüksek tromboemboli riskine sahip olduğu gösterilmiştir (91).

2.2.5. Tanı

MIS-C, COVID-19 hastalığı ile ilişkili olup nadir görülen ciddi bir pediatrik komplikasyondur. MIS-C tanısı için CDC tanı kriterleri içinden 4 kriterin tümünün ya da DSÖ

tanı kriterleri içinden 6 kriterin tamamının karşılanması gerekmektedir (45,92). MIS-C hastalığının DSÖ ve CDC'ye göre tanı kriterleri Tablo-2'de gösterilmiştir (45,93).

Tablo-2: MIS-C hastalığının DSÖ ve CDC'ye göre tanı kriterleri (45,93)

Kriter	Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
Yaş	<21 yaş	0-19 yaş
Ateş	≥ 24 saat süreyle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sıcaklık veya ≥ 24 saat süreyle subfebril ateş	≥ 3 gün boyunca ateş
Klinik semptomlar	Aşağıdakilerden ikisi; - Ciddi hastalık (hastane yatışı gerektiren) - Multisistemik en az iki organ tutulumu (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik)	Aşağıdakilerden en az ikisi; - Döküntü - Konjonktivit ve mukokutanöz inflamasyon - Hipotansiyon veya şok - Kalp tutulumu - Koagülopati - Akut GİS semptomları
İnflamasyon	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan inflamasyonun laboratuvar kanıtı; CRP, sedim, prokalsitonin, ferritin, IL-6 artışı; D-dimer ve fibrinojen yüksekliği, lenfopeni, hipoalbuminemi	Aşağıdakilerden herhangi biri dahil yüksek inflamasyon belirteçleri; prokalsitonin, CRP ve ESH yüksekliği
Yakın zamanda veya güncel SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya temas öyküsü varlığı	Aşağıdakilerin mevcut veya yakın tarihli bulguları; - PCR pozitifliği - Seroloji pozitifliği - Antijen testi pozitifliği 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti	Aşağıdakiler ile COVID-19 kanıtı - PCR pozitifliği - Antijen testi pozitifliği - Seroloji pozitifliği - Muhtemel COVID-19 teması
Dışlama kriterleri	Alternatif tanı olmaması (bakteriyel sepsis, <i>Enterovirus</i> enfeksiyonu gibi myokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromu gibi)	Belirgin bir mikrobiyal neden olmaması

CDC Temmuz 2022 verilerine göre 18 yaş altı çocuklarda MIS-C dağılımı 0-4 yaşta %19.3, 5-11 yaşta %38.2, 12-15 yaşta %26.8 ve 16-17 yaşta %15.7 olarak bildirilmiştir (94). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 rehberinde ise MIS-C vaka tanımı aşağıda belirtilen şekilde yapılmıştır (95).

1. 0-21 yaş arası hasta yaşı
2. 24 saatten uzun süren 38.0°C ve üzeri ölçülmüş veya ailenin ateş varlığı bildirimi
3. Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (en az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)
 - ☐ Yüksek CRP düzeyi
 - ☐ Yüksek ESH düzeyi
 - ☐ Yüksek fibrinojen düzeyi
 - ☐ Yüksek prokalsitonin düzeyi
 - ☐ Yüksek D-dimer düzeyi
 - ☐ Yüksek ferritin düzeyi
 - ☐ Yüksek LDH düzeyi
 - ☐ Yüksek IL-6 seviyesi
 - ☐ Artmış nötrofil sayısı
 - ☐ Lenfopeni
 - ☐ Hipoalbuminemi
4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu
5. Çoklu organ sistem tutulumu (en az 2 veya daha fazlasının varlığı)
 - ☐ Kardiyovasküler (şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal EKO bulguları, aritmi)
 - ☐ Solunum (pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)
 - ☐ Böbrek (böbrek yetmezliği)
 - ☐ Nörolojik (konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)
 - ☐ Hematolojik (koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
 - ☐ Gastrointestinal (yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)
6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, *Enterovirus* enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi)
7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı
(Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)
 - ☐ SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği
 - ☐ SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği
 - ☐ SARS-CoV-2 antijen pozitifliği
 - ☐ Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

MIS-C hastalığında tanısal değerlendirme yapılması önerilmektedir. Hayatı tehdit edecek belirti ve bulguları olmayan hastaların 1. düzey yapılan değerlendirmelerinde laboratuvar sonuçlarında anlamlı sonuçlar saptanması halinde 2. düzey testlere geçilmektedir. Birinci düzey testleri birçok klinikte yapılan kolayca ulaşılabilen laboratuvar tetkiklerinden oluşmaktadır. Bunlar tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, ESH, CRP, SARS-CoV-2 PCR veya serolojisinden oluşmaktadır. ESH ve/veya CRP yüksekliğine en az bir diğer destekleyici laboratuvar bulgusuna sahip olması durumunda 2. düzey testlere geçilmektedir. Bu diğer destekleyici laboratuvar bulguları ise lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, hiponatremi veya hipoalbuminemi olabilir. İkinci düzey testlerin tamamlanması karmaşık olması sebebiyle ek süre gerektirmektedir. Bu değerlendirmeler yapılırken yaşamsal bulgularda anormalliği olanlarda veya kalp tutulumu olan çocuklarda 2. düzey testlerin tamamlanması beklenmeden destekleyici bakım için hastaneye yatırılması gerekmektedir. Bununla beraber CRP yüksekliği, lenfopeni, trombositopenisi olanlarda ciddi hastalık öngörülebildiğinden bu laboratuvar bulgusu olan çocuklar daha yakın takibe alınmalıdır. Bazı hastalar ateş, döküntü, sistemik inflamasyon ile başvurup organ hasarı yok ise yine yakından izlenmelidir ve hastane yatışı gerekmemektedir. Bu sebeple genel durumu iyi olan, fizik muayenesi normal ve yaşamını tehdit edeceği öngörülen bulguları olmayan çocuk hastalar yakın takip sağlanabilecek ise tanısal testler ayakta yapılabilir (8,59,96)

MIS-C hastalarında enfeksiyon ile ilişkili epidemiyolojik durumu değerlendirmek amacıyla hem SARS-CoV-2 PCR hem serolojik testleri gönderilmelidir. Hastaların büyük kısmında serolojik test pozitifliği saptanmaktadır (8).

Tanısal değerlendirmeler yapıp hastaneye yatırılan hastalarda klinik bozulmayı ya da klinik iyileşmeyi öngörebilmek için inflamatuvar parametrelerinin kontrol değerleri için tekrar kan tetkikleri yapılmalıdır. ESH, seri izlem için kullanışlı değildir çünkü MIS-C hastalarının tedavisinde rutin olarak kullanılan IVIG tedavisi, sedimentasyon hızını yükseltmektedir. Kardiyak belirteçlerin ise ilk değerlendirmede yüksek olduğu görülmesi durumunda, kontrol tetkikleri alınarak normal aralığa geldiği görülmeli veya hastanın kardiyak durumunun kötüleşmesi halinde seri olarak izlenmelidir (11).

Diğer viral ve bakteriyel patojenleri saptamak için yapılması gereken testler ise kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, gaita kültürü, solunum yolu viral paneli için nazofaringeal aspirat veya boğaz sürüntüsü, *Epstein-Barr Virüsü* (EBV) serolojisi/PCR, *Cytomegalovirus* (CMV) serolojisi/PCR, *Enterovirus* PCR, *Adenovirus* PCR'dır (94). Bu testler; orta ve şiddetli MIS-C tanılı çocuklar için önerilmektedir. Hafif semptomlarla başvuran, iyi görünen çocuklarda kapsamlı bir enfeksiyon incelemesi genellikle gerekli

değildir. Bu tür hastalarda mikrobiyolojik testler çocuğun yaşına ve spesifik semptomlarına göre klinik olarak endike olduğu durumlarda yapılmalıdır. Nazofaringeal örneklerde diğer solunum yolu patojenlerinin saptanması, COVID-19'u dışlamaz (11).

MIS-C kriterlerini karşılamayan semptomlarla başvuran çocuklar için rutin EKO önerilmemektedir. Genel durumu stabil olmayan, kardiyak tutulumu olan çocuk hastalarda günlük EKO değerlendirmesi önerilmektedir. Genel durumu stabil olan çocuk hastalar için ise sonraki yapılacak olan EKO'ların sıklığı hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bir pediatrik kardiyolog tarafından önceki EKO bulguları, hastanın klinik durumu ve kan inflamasyon belirteçlerinin değişimine göre EKO sıklığının belirlenmesi önerilmektedir. Hastalarda koroner arterlerin incelenmesi için rutin kontrastlı BT incelemesi önerilmemektedir (97). MIS-C'de kardiyak elektriksel iletim anormallikleri de raporlandığından hastaneye yatırılan MIS-C vakalarına en az 48 saatte bir EKG çekilmelidir. İletim anormallikleri varsa hastalar kardiyak monitörize edilip izlenmeli ve gerekirse Holter EKG ile değerlendirme düşünülmelidir (8,98).

2.2.6. Laboratuvar bulguları

MIS-C hastalığı ön tanısı ile başvuran hastalarda inflamasyon varlığını göstermek ve renal, hepatik, kardiyak fonksiyonları ve tutulumu değerlendirme amacıyla laboratuvar testleri yapılmalıdır. Yapılan testler SARS-COV-2 PCR ve serolojisini de içermelidir. Bunun yanında benzer kliniğe sebep olan diğer hastalıklar açısından da ek testler yapılmalıdır (11). Hastalarda saptanan laboratuvar anormallikleri şunları içerir;

- Tam kan sayımı bulgularında anormallik (lenfopeni, nötrofili, hafif anemi, trombositopeni),
- İnflamatuvar belirteçlerde belirgin yükseklik (CRP, ESH, D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, IL-6),
- Yüksek kardiyak belirteçler (troponin, BNP veya NT-proBNP),
- Hipoalbuminemi, hafif derecede yükselmiş karaciğer enzimleri, yüksek LDH, hipertrigliseridemi (11).

İnflamatuvar ve kardiyak belirteçler MIS-C'ye özgü değildir. Hastalığın ciddiyeti ile laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Bir vaka serisinde şok gelişen çocuklarda CRP, nötrofil sayısı, troponin ve BNP düzeylerinde yükseklik saptanırken; lenfosit sayısında ve albumin düzeyinde düşüklük saptanmıştır (58). Çok merkezli bir kesitsel çalışmada ise ÇYBÜ'ye yatış riskini artıran parametrelerin yüksek D-dimer seviyesi, yüksek fibrinojen düzeyi, hasta yaşının daha büyük olması, INR ve aPTT

uzaması ve düşük trombosit sayısı olduğu raporlanmıştır (99). Tutulan organ sistemi ile laboratuvar bulgularının ilişkisini inceleyen çalışmalar da devam etmektedir. Kesitsel bir başka çalışmada; ağırlıklı olarak LV sistolik disfonksiyonu ile başvuran hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu, lenfosit ve trombosit sayıları daha düşük olduğu, NT-proBNP, troponin-I, D-dimer ve CXCL10/IP10 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (100). Bir başka çalışmada azalmış LVEF olanların, kardiyak belirteçler ve bazı akut faz reaktanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (101). Prospektif bir kohort çalışmasında döküntüsü olan çocuklarda daha yüksek nötrofil sayısı, CRP, prokalsitonin, troponin seviyeleri ve daha düşük lenfosit sayısı, albümin seviyeleri raporlanmıştır (102).

2.2.7. Ayırıcı Tanı

MIS-C hastaları, hemofagositik lenfhistiositoz (HLH), makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), toksik şok sendromu (TŞS) ve Kawasaki hastalığı (KH), ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, şok, miyokardit, menenjit, sepsis veya sistemik vaskülit benzer klinik özellikler gösterebilir. Ayırıcı tanıda birçok hastalık ile karışabilmektedir. Çoklu sistem tutulumu yapabilen diğer viral patojenler arasında EBV, CMV, Adenovirüs ve Enterovirüsler düşünülmelidir ve bu hastalıkların ayırıcı tanısı için serolojik testler ve RT-PCR testleri kullanılmalıdır (7). Sepsis ile MIS-C klinik ve laboratuvar olarak karışabilmektedir. Bazı klinik özellikler, MIS-C'yi bakteriyel sepsisten ayırmaya yardımcı olmaktadır bunlardan biri koroner arter tutulumunun MIS-C hastalarında daha sık görülebilenken bakteriyel sepsiste nadir görülmesidir. Ayırıcı tanı için MIS-C şüphesi olan çocuklardan kan kültürleri gönderilmeli, SARS-CoV-2 RT-PCR ve seroloji testleri çalışılmalıdır (7).

MIS-C hastalığının bazı klinik bulguları her ne kadar KH ile benzerlik gösterse de aralarında bazı farklılıklar görülür (Tablo 4). KH yüksek ateş ve mukokutanöz iltihap ile kendini gösteren bir vaskülitir. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte bazı çocuklarda miyokard disfonksiyonu koroner arter anevrizmaları gibi kardiyak komplikasyonlar ve trombotik olaylar görülebilmektedir. KH klinik bulgu sayısına bağlı olarak iki sınıfa ayrılır. Bunlar Komplet KH veya İnkomplet KH'dir. Komplet KH'de 4 günden uzun süren ateş ile birlikte konjonktival enjeksiyon, döküntü, ellerde ve ayaklarda kızarıklık ve ödem, servikal lenfadenopati ve oral mukozal değişikliklerden en az dördü bulunmaktadır. İnkomplet KH'de ise ateşle birlikte bu beş bulgudan iki veya üç tanesi vardır (103).

Tablo-3: MIS-C ve KH karşılaştırılması

	MIS-C	KAWASAKİ HASTALIĞI
Başlangıç yaşı	Ortalama 10 yaş	<5 yaş
Cinsiyet	Erkek>Kız	Erkek>Kız
Etnik köken	Siyahi ırk	Asya kökenliler
Yoğun bakım desteği	%50'den fazla	Yaklaşık %5
Sık semptomlar	Ateş, kusma, karın ağrısı	Döküntü, oral mukoza değişiklikleri, konjonktivit
Kardiyovasküler tutulum	Sol ventrikül işlev bozukluğu, koroner arter anevrizması (nadir)	Koroner arter anevrizması

Diğer farklılıklardan biri de MIS-C hastalığı, KH'den daha geniş bir yaş aralığında görülmektedir ve MIS-C hastalığında gastrointestinal ve nörolojik semptomlar daha fazla görülmektedir (8). Başvuru esnasında MIS-C hastaları, KH olan hastalardan daha düşük trombosit sayılarına, daha düşük lenfosit sayılarına ve daha yüksek CRP seviyelerine sahiptirler (8). NT-Pro-BNP düzeyleri MIS-C hastalarında Kawasaki hastalarına göre daha yüksek görülür. EKO'da görülen miyokardiyal fonksiyon bozukluğu MIS-C'de KH'ye göre daha sık görülen bir bulgudur (104).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardan bir diğeri TŞS'dir. TŞS'nin klinik görünümünde yaygın döküntü, hipotansiyon, yaygın mukoza tutulumu ile çoklu sistemik disfonksiyon bulguları bulunmaktadır. Tüm bu bulgulara ek olarak döküntü başladıktan 1-2 hafta sonra görülen soyulmalar ile tanı alır. MIS-C hastalığından farklı olarak TŞS'de normal hemoglobin seviyeleri ve trombositopeni olma olasılığı daha yüksektir (7) (Tablo 4).

MAS, T lenfositlerinin ve makrofajların sürekli aktivasyonu sebebiyle immun sistemin yanıtında düzensizliğe sebep olup immunitenin artmış yanıtı sonucunda aşırı proinflatuar üretiminin yarattığı sitokin fırtınasının yoğun inflamasyon ve çoklu organ hasarına yol açması ile meydana gelir. Çoğu hastada ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, ensefalopati ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gelişmektedir. Laboratuvar bulguları hiperferritinemi, pansitopeni, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, koagülopati olarak karşımıza çıkar (105). MAS tanılı hastaların immünolojik incelemelerinde IL-18 ve CXCL9 (interferon-y için vekil bir belirteç) düzeylerinin MIS-C hastalarına göre daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (106). MIS-C ve MAS tanılı hastaların karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada da, MAS tanılı hastaların tanı anında hemoglobin ve fibrinojen düzeyleri daha düşük; ferritin ve LDH

değerleri daha yüksek bulunmuştur. EKO’da MIS-C grubunda EF’nin, MAS hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (107).

Tablo-4: MIS-C, Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromu için tanı kriterleri (108)

MIS-C CDC TANI KRİTERLERİ (4 kriterin tümü karşılanmalı): 1. 21 yaş altı 2. Aşağıdakilerin tümü - En az 24 saatir olan 38 derece üzerinde ateş - İnflamasyonun laboratuvar bulgusu (CRP yüksekliği gibi) - Multisistem tutulum (2 veya daha fazla organ sistemi tutulumu) 3. Alternatif tanının olmaması 4. Yakın zamanda veya yeni geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti kanıtı	MIS-C DSÖ TANI KRİTERLERİ (6 kriterin tümü karşılanmalı): 1. 20 yaş altı 2. En az 3 gündür olan ateş 3. Multisistem tutulum belirtileri (en az 2 tanesi) - Döküntü, konjontivit, mukozit, el ve ayaklarda şişlik - Hipotansiyon veya şok - Koagülopati - Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma, karın ağrısı) 4. İnflamasyon belirteçlerinde yükselme 5. İnflamasyonun açık bir nedeni olmaması 6. Yakın zamanda veya yeni geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti kanıtı
KAWASAKİ HASTALIĞI (KH) -Komplet Kawasaki hastalığı: 5 gün ve üzerinde süren açıklanamayan ateş ve aşağıda yer alan 5 kriterden en az 4 tanesinin olması -İnkomplet Kawasaki hastalığı: 5 gün ve üzerinde süren açıklanamayan ateş ve aşağıda yer alan 5 kriterden 2-3 tanesinin olması Klinik kriterler: 1. Eksüdanın eşlik etmediği bilateral bulbar konjonktival hiperemi 2. Periferik ekstremitte değişiklikleri, avuç içi ve ayak tabanında eritem, akut dönemde el veya ayaklarda ödem, konvelesan dönemde periungual soyulma 3. Oral mukoza membran değişiklikleri, çatlamış veya kızarmış dudaklar, çilek dili 4. Polimorfik döküntüler 5. Servikal lenfadenopati (çapı 1.5 cm üzerinde en az 1 lenf nodu)	TOKSİK ŞOK SENDROMU (TŞS) Aşağıdaki 5 kriterin tümü ile kesin vakalar tanımlanır: 1. En az 38 derece olan ateş 2. Döküntü (diffüz, maküler eritrodermi) 3. Hipotansiyon 4. Multisistem tutulum (en az 3 organ sisteminde tutulum) 5. Olası organizmalar için mikrobiyolojik ve/veya serolojik testlerin pozitif olması

MIS-C hastalığında ortaya çıkan belirtiler ve bunların olması durumunda düşünülmesi gereken ayırıcı tanıdaki hastalıklar Tablo-5’te özetlenmiştir.

Tablo-5: MIS-C belirtileri ve olası diğer ayırıcı tanılar (4,58,98,109,110)

SİSTEM	MIS-C BELİRTİLERİ	ALTERNATİF TANILAR
Gastrointestinal	- Akut karın ağrısı - Bulantı - Kusma - İshal	- Viral gastrointestinal hastalıklar - Bakteriyel gastrointestinal hastalıklar - Apandisit ve diğer akut batin tabloları
Dermatolojik	- Döküntü - Eritemli, kaşıntısız; çatlamış dudaklar - Çilek dili - Faringeal mukozada eritem - Konjonktivit (eksudasy, bulbar veya limbik)	- Stevens-johnson sendromu - Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu - Viral ekzantemler
Nörolojik	- Baş ağrısı - Sinirlilik - Meningeal belirtiler - Uyuşukluk - Zihinsel durum değişiklikleri - Kranial sinir paralizileri	- Menenjit - Viral ensefalit
Kardiyolojik	- Letarji - Zayıf perfüzyon - Hemodinamik instabilite - Akut kalp yetmezliği - Taşikardi - Takipne	Miyokardit
İmmunolojik Enfeksiyon	- Ateş - Döküntü (polimorfik, makülopapüler, peteşial)	- Sepsis - Toksik şok sendromu
İmmünolojik İnflamatuar	- Ateş - Döküntü - Hemodinamik instabilite - Lenfadenopati	- Kawasaki hastalığı - Kırım kongo kanamalı ateşi - MAS - HLH - Serum hastalığı

2.2.8. Tedavi

MIS-C hastalarının bir kısmının yalnızca destekleyici bakımla iyileştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalarda immünomodülatör ajanlarla [intravenöz immunglobulin (IVIG) ve/veya glukokortikoidler] tedavi her zaman gerekli olmayabilir (8,58). Yaşamı tehdit eden belirtileri olmayan olgularda diğer olası enfeksiyon ve enfeksiyon dışı etiyolojiler ekarte edildikten sonra immünomodülatör tedavi başlanabileceği belirtilmiştir. Ciddi semptom ve bulguları olan MIS-C ön tanısıyla hastaneye yatırılan hastalarda ise tanısal değerlendirme tamamlanması beklenmeden MIS-C için immünomodülatör tedavi başlanması gerekmektedir (8). Hastanede yatarak tedavi gören orta-ağır şiddette MIS-C olgularında IVIG dozu 2 g/kg (maksimum 100 gram) olmalıdır. IVIG tedavisi verilmeden önce hastanın kardiyak fonksiyonları ve sıvı dengesi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede hacim yüklenmesi olan hastalarda bunu önleme amacıyla diüretik başlanması ve tedavinin 2 güne bölünmüş dozlar halinde verilmesi önerilmiştir (8,9).

İlk immünomodülatör tedaviye rağmen; troponin ve BNP yüksekliği, aritmi, koroner arter anevrizması, koroner Z skoru ≥ 2.5 olması, yoğun bakım ihtiyacı, dirençli ateş ve/veya önemli organ yetmezliği, vazopressör gerektiren şok durumu, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, DİK varlığı bulguları var ise bu olgularda tedaviye dirençli hastalık olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda tedaviye yüksek doz glukokortikoidler, IL-1 antagonisti (anakinra) veya infliksimab tedavileri ile devam edilebilir. Amerikan Romatoloji Derneği, hastaneye yatan MIS-C hastalarında IVIG'e eş zamanlı olarak metilprednizolon başlanmasını önermektedir (8). Metilprednizolon tedavisi 2 mg/kg/gün iki bölünmüş dozda verilmelidir. Hastanın klinik ve laboratuvar olarak iyileşmesi sonrasında, taburcu olana kadar eşdeğer bir oral prednizolon veya prednizon dozuna geçilebilir ve daha sonra 2-4 hafta içinde doz azaltılarak kesilebilir. Kortikosteroidlerin kullanım amacı antiinflamatuvar etkilerinin olmasıdır. Bu sayede sitokin fırtınasını engellediği düşünülmektedir. Kombinasyon tedavisinin kardiyak fonksiyon bozukluğunu önlemede ve immünomodülatör tedavi gereksiniminde azalmada daha etkili olduğu görülmüştür (111,112). Glukokortikoidlerin pulse dozları, yaşamı tehdit eden durumlarda veya refrakter vakalarda, özellikle inotrop ve/veya vazopressör ilaç ihtiyacı olan ciddi kardiyak tutulumu olan hastalarda verilebilmektedir. Pulse metilprednizolon intravenöz dozu 10-30 mg/kg/dozdur ve maksimum 1 gr verilebilir. MIS-C vaka serilerinde glukokortikoid tedavisi %30-60 hastada kullanılmış ve hastaların çoğunun iyileştiği rapor edilmiştir (9,47,113).

Anakinra tedavisi (rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti, 5-10 mg/kg/gün IV veya SC) MIS-C olgularında; IVIG ve glukokortikoidlere dirençli klinik düzelme görülmeyen

MAS olan hastalarda veya glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımına kontrendikasyonları olan hastalarda kullanılabilir. MAS bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tocilizumab tedavisi kullanılabilir. Tocilizumab tedavisinde CRP düzeyi düşebileceğinden, akut faz yanıtının değerlendirmesinde ek tetkikler (serum amiloid A proteini veya dikkatli değerlendirilir ise IL-6 düzeyi gibi) kullanılmalıdır. Tocilizumab IL-6 reseptörüne bağlanması sebebiyle serum IL-6 düzeyi bir süre yüksek seyredebilir. Tocilizumab tedavisine yanıt olduğunda ferritin değerlerindeki düşme hızlı olmayabilir. Bu sebeple bir süre bu değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak görülmemelidir. Anti-sitokin tedavi alan hastalarda, sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanabileceğinden tanı için kan ve diğer olası bölgelerden alınan kültürler ile birlikte prokalsitonin gibi ek tetkikler istenmesi yararlı olacaktır (114,115).

MIS-C hastalarının birçoğunun bakteriyel sepsis ile uyumlu klinik özellikler ve laboratuvar bulguları gösterdiği göz önüne alındığında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanır. Hastanın takipte MIS-C tanısı alması halinde ve bakteri kültürleri negatif olduğunda antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilir (116).

MIS-C tanısı alan tüm çocuklara en az 6 hafta boyunca düşük doz aspirin tedavisi (3-5mg/kg/gün, maks 81mg/gün) verilmesi gerekmektedir (97). Aktif kanaması olan, önemli kanama riski olan ve/veya trombosit sayısı $\leq 80.000/mm^3$ olan hastalarda aspirin tedavisi verilmemelidir. MIS-C’de tromboz gelişimi için bağımsız risk faktörleri; santral venöz kateter varlığı, >12 yaş, malignite varlığı, yoğun bakım ünitesine yatış durumu ve yüksek D-dimer seviyesidir (normalin 5 katından yüksek olması). MIS-C tanılı çocuk hastalarda hastanın kanama riski değerlendirilip klinik seyre göre antikoagülasyon tedavisi planlanmalıdır. Koroner arter anevrizması saptanan MIS-C olgularında, Amerikan Kalp Derneği tarafından belirlenen Kawasaki hastalığında olduğu gibi antikoagülasyon tedavisi önerilir. Kanıtlanmış trombozu olan MIS-C hastalarında, tromboz yok olana kadar 3 ay boyunca düşük doz aspirin ve terapötik antikoagülasyon tedavisi devam edilmelidir. Tanıdan 4-6 hafta sonra trombozun tekrar değerlendirilmesi için görüntüleme önerilmektedir. Tromboz görülmez ise antikoagülasyon tedavi sonlandırılabilir (8). MIS-C’deki tedavi yaklaşımı özet olarak Tablo-6’da gösterilmiştir.

Tablo-6: Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı MIS-C tedavi yaklaşımı

Çocukluk Çağının Multisistemik İnflamatuvar Sendromunda Tedavi Yaklaşımı					
Hafif		Orta		Ağır	
O ₂ ihtiyacı yok Organ yetmezliği yok		O ₂ ihtiyacı var Tek organ yetmezliği		Ventilatör ihtiyacı var Çoklu organ yetmezliği Tek organın ağır yetersizliği Vazoaktif ajan ihtiyacı var	
IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Metilprednizolon 2 mg/kg (IV) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Pulse metilprednizolon 30 mg/kg (IV) 3 gün (maksimum 1 g) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)	
Cevap var	Cevap yok	Cevap var	Cevap yok	Cevap var	Cevap yok
AFR normale dönene kadar yatış, destek tedavisi, Enoksaparin devam	Metilprednizolon 2 mg/kg (IV)	AFR normale dönene kadar yatış, metilprednizolon dozu 3 günde bir azaltılacak, Enoksaparin devam	Pulse metilprednizolon 30 mg/kg (IV) 3 gün (maksimum 1 g)	Metilprednisolon 2 mg/kg (IV) ile devam dozu 3 günde bir azaltılacak, Enoksaparin devam AFR normale dönene kadar yatış	Metilprednisolon 2 mg/kg (IV) Anakinra 4 mg/kg/IV (maksimum 100 mg/doz)
Taburcu		Taburcu		Taburcu	
ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta		ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta		ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta	

LV sistolik disfonksiyonu olan MIS-C hastaları, intrakardiyak tromboz riski altındadır. Bu nedenlerle, orta veya şiddetli LV işlev bozukluğu (EF <%35) olan MIS-C hastaları için antikoagülasyon tedavinin başlanması tavsiye edilmektedir (8). Pro-BNP ve/veya troponin T düzeylerinde yükseklik olan hastalarda bu parametreler normale dönene kadar izlenmelidir. Hastanede takip edilen olgularda iletim anormalliklerine sebep olabilmesi sebebi ile 24-48 saatte bir EKG çekilmelidir. İletim anormallikleri varsa takip sırasında Holter monitörizasyonu düşünülmelidir. Tanı anında ve klinik takip sırasında EKO ile ventriküler fonksiyonlar, perikardiyal efüzyon, kapak yetmezlikleri ve koroner arter boyutlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastalığın akut fazında LVEF %50 altında olan hastalar veya kalıcı sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda MIS-C tanısından 2-6 ay sonra kardiyak MR görüntülemesi düşünülebilir (8). MIS-C'de rutin olarak kullanılmayan bir tedavi ise terapötik plazma değişimidir. Basamak tedavilerine yanıt vermemiş olgularda sitokinleri ve otoantikörler gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeleri uzaklaştırmak amacıyla kullanılabilir (111).

2.2.9. Prognoz

Çocuk hastaların hastaneden taburcu olabilmesi için genel durumlarının iyi, kardiyak fonksiyonların normal olduğunun gösterilmesi ve 24 saat boyunca ateşinin olmaması gerekir (97). Kardiyak bulgular hastaneden taburcu edilmeden önce genellikle düzelir. Bazı hastalarda taburculuktan sonra yapılan takiplerde rezidü kardiyak lezyonlar görülebilir. Ek olarak yapılan çalışma serilerinde bazı çocuk hastaların taburcu olduktan sonra koroner arter anevrizmasının

progresyon gösterdiği bildirilerek bu komplikasyonun uzun vadeli olabileceği vurgulanmıştır. Bu nedenle, MIS-C tanılı çocuk hastaların yeterli orta ve uzun vadeli takibini sağlamak gerekmektedir. Bu hastalara tanı aldıktan sonra en az 1 yıl boyunca takip önerilmektedir. Hastaların ilk başvurusunda laboratuvar testleri yapılmalıdır çünkü taburculuk açısından değerlendirilirken inflamatuvar belirteçlerin normalleştiği ve hematolojik anormalliklerin düzeldiği belgelenmelidir. Ventriküllerin fonksiyonları ve koroner arterlerin değerlendirilebilmesi için düzenli olarak EKO kontrolleri yapılmalıdır. Aritmi gelişebileceği için takiplerde EKG çekilmelidir. Anormallik saptanması durumunda Holter monitörizasyon düşünülmelidir.

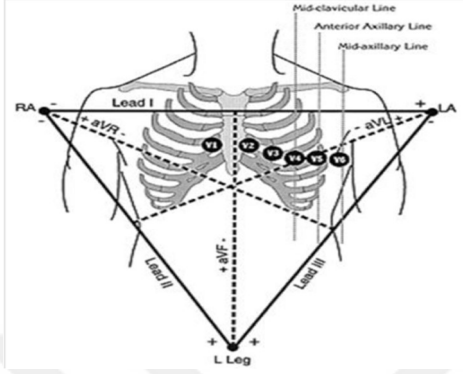
MIS-C hastalığı sebebiyle olan ölümler nadirdir. 16 vaka serili sistematik bir incelemede 655 hasta değerlendirilmiş, 11 hasta (%1.7) kaybedilmiştir (117). 2818 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, 35 hastanın öldüğü bildirilmiştir. Ölüm oranının, 16-20 yaş arası çocuklarda, 6-11 yaş arası çocuklara göre çok daha fazla olduğu ve yaşamın yitiren hastalarda altta yatan en az bir risk faktörünün mevcut olduğu gösterilmiştir. İnme, böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği gibi risk faktörü olan hastaların, aynı komplikasyonu olmayanlara göre sırasıyla 38, 12 ve 11 kat daha fazla ölüm riski olduğu raporlanmıştır (118). Yapılan başka bir çalışmada bildirilen ölümlerin %16.7'si 1 yaşından küçük, %50'si 5-12 yaş arası ve %33.3'ü 13 yaşından büyüktü. Çoğunluğun erkek (%72.3) ve siyahi ırk (%63.3) olduğu görüldü. Bu çalışmada bildirilen ölümlerin tümü şok ve/veya miyokardiyal disfonksiyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (110).

2.3. ELEKTROKARDİYOĞRAFI (EKG)

Elektrokardiyografi (EKG), vücuda yerleştirilen elektrodlar yardımıyla kalp hücreleri tarafından üretilen elektriksel aktivitenin vücut yüzeyinden alınan kayıdır (119). Kalbin elektriksel aktivitesinin değerlendirebilmesi için vücudun farklı bölgelerine elektrotlar yerleştirilir. Elektrotların vücuda yerleştirilen pozisyonuna göre elde edilen çizelgeye derivasyon denir. Derivasyon, elektrotlar arasındaki voltaj farkı meydana getirir. Einthoven, elektrotların yerleştirileceği vücut bölgeleri konusunda bir standart oluşturmuştur buna göre 10 adet elektrotla 12 derivasyon elde edilmektedir (119). EKG, 1x1 mm olan küçük kareler ve beş küçük kareyi içeren büyük kareler içerir ve EKG hızı 25 mm / sn olmalıdır. 1 mm küçük kare karşılığı 0.04 saniyedir. Bir büyük kare 0.2 saniyeye karşılık gelir (120,121). EKG'de kayıt edilen derivasyonlar iki gruba ayrılmaktadır. Göğüs ve ekstremita derivasyonları Şekil-1 de gösterilmiştir.

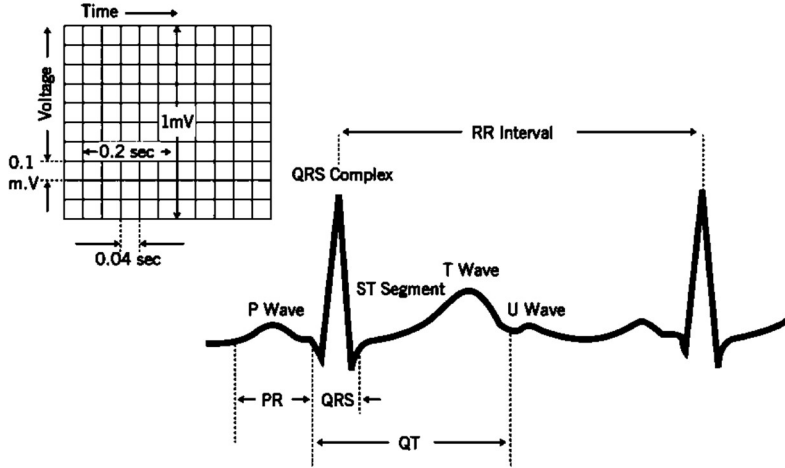
--Ekstremitte derivasyonları

- Standart ekstremitte derivasyonları (DI, DII, DIII)
- Arttırılmış ekstremitte derivasyonları (aVR, aVL, aVF)
- Göğüs derivasyonları (V1, V2, V3, V4, V5, V6) (122).



Şekil-1 Göğüs ve Ekstremitte Derivasyonları (123).

Normal EKG P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından oluşmaktadır. QRS kompleksi ise Q dalgası, R dalgası ve S dalgalarından meydana gelmektedir (119). EKG dalgaları ve intervalleri Şekil-2 de gösterilmiştir.



Şekil-2 EKG dalgaları ve intervalleri (120,121).

2.3.1. P Dalgası ve PR İntervali

P dalgası, atriyal kasılma olmadan önce atriyumda oluşan depolarizasyonun oluşturduğu dalgadır. Çocuklarda P dalgasının normal süresi 0.06 ± 0.02 saniyedir. P dalgasının başlangıç noktasından QRS kompleksinin başlangıcına kadar geçen süre ise PR intervalidir. PR intervali kalp atım sayısı ve yaşa göre değişiklik gösterebilmektedir (119).

2.3.2. QRS Kompleksi

QRS kompleksi, ventrikül kontraksiyonu öncesi ventriküllerin depolarizasyonu ile oluşur. QRS kompleksi, dalga şiddeti en yüksek olan dalgadır (124).

2.3.3. T Dalgası ve ST Segmenti

T dalgası, ventriküllerin depolarizasyonunun sona ermesiyle oluşan repolarizasyon dalgasıdır (124). T dalgası sivri veya yassı görünümde olabilmekle beraber farklı derivasyonlarda da pozitif, negatif ya da bifazik olabilmektedir. QRS dalgasının bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölüm ST segmentidir. Ekstremita derivasyonlarında 1 mm'ye, göğüs derivasyonlarında ise 2 mm'ye kadar ST yükselmeleri veya çökmeleri olması normal olarak kabul edilir (125).

2.3.4. QT Aralığı ve QTc Süresi Ölçümü

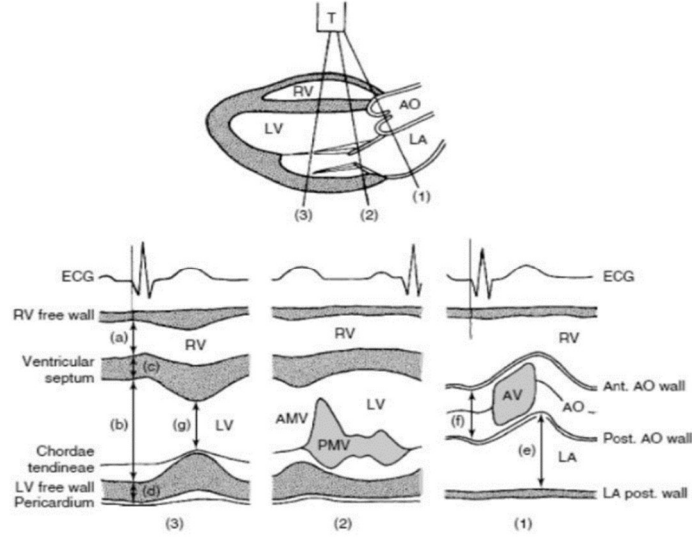
QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki mesafe QT aralığıdır. QT aralığı ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin toplamını gösterir. QT intervali en iyi DII derivasyonunda ölçülür. Elektrolit imbalansları, kullanılan ilaçlar, hipotermi, santral sinir sisteminin hastalıkları, yaş, cinsiyet, miyokardiyal iskemi, ritim bozuklukları ve kalp atım hızına bağlı olarak QT interval süresi değişiklik gösterebilir (126). QT intervalinin süresi kalp atım hızı ile değişkenlik göstermesi sebebiyle kalp hızına göre düzeltilmelidir. Bu düzeltme Bazett formülüne göre yapılır (127) (Şekil-3).

$$QTc = \frac{QT \text{ süresi (sn)}}{\sqrt{RR \text{ süresi (sn)}}}$$

Şekil-3 Bazett formülü

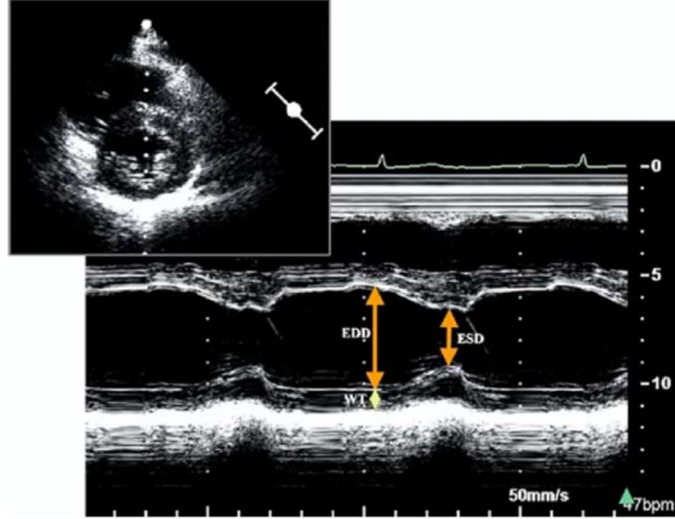
Bu formül QT süresinin ondan önce gelen R-R aralığının süresinin kareköküne bölünmesi ile hesaplanır ve sonuca düzeltilmiş QT (QTc) denir. Bazett formülüne göre QTc çocuklarda 0.44 saniyeden kısa olmalıdır. Hayatın ilk altı ayında bu süre 0.49 saniyeye kadar normal sayılabilmektedir (128).

2.4. EKOKARDİYOĞRAFI (EKO)



Şekil-5 Ekokardiyografide M-mode görünüm

(a): sağ ventrikül (RV) çapı, (b): sol ventrikül (LV) diyastol sonu çapı, (c): interventriküler septum kalınlığı, (d): sol ventrikül arka duvar kalınlığı, (e): sol atrium çapı, (f): aort (AO) çapı, (g): sol ventrikül sistol sonu çapı, AMV: anterior mitral kapak, PMV: posterior mitral kapak, AV: aort kapağı, T: transduser

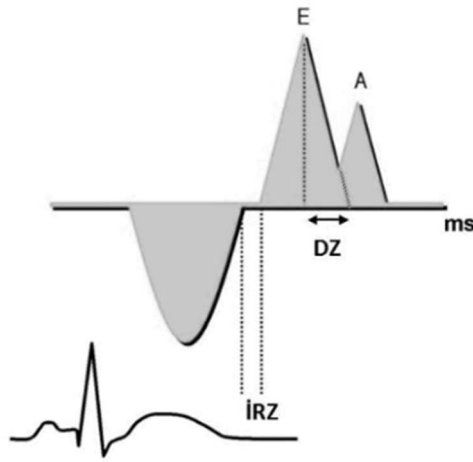


Şekil-6 Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sistol sonu çapının (LVESD) M-mode ekokardiyografi ile ölçümü

2.4.1. Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi kalpte kanın akım şeklini ve kalbin yapısını beraber değerlendirildiği tanısal bir görüntüleme yöntemidir. Kaynağın hareketiyle oluşan seslerin frekansında olan değişikliklere dayalı olarak çalışır. Hareket eden kanın yönü transdusere yaklaşıırken yansıyan ses dalgalarının frekansı artar (pozitif Doppler kayması). Tam tersi

hareket eden kan transduserden uzaklaşırsa ses dalgalarının frekansı azalır (negatif Doppler kayması). Doppler ekokardiyografi ile kardiyak şantın varlığı ve yönü değerlendirilip prostetik kapaklar da dahil olmak üzere valvüler darlık ve yetmezliklerin tanısı konabilir. Vasküler darlık ve yetmezlikleri, bazı lezyonların hemodinamik ciddiyeti, kalp debisi, kan akımı velosite ölçümü, kardiyak sistem içinde farklı bölgelerin basınçlarının tayini, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon ölçümleri yapılabilir. Standart Doppler ekokardiyografide sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan başlıca parametreler aşağıda gösterilmiştir (130,131) (Şekil 7).



Şekil-7 Standart bir Doppler Ekokardiyografide diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan parametreler (*E*, mitral kapak erken-hızlı dolum hızı; *A*, atriyum kasılmasıyla olan mitral kapak geç-yavaş dolum hızı; *DZ*, deselerasyon zamanı; *İRZ*, izovolümetrik relaksasyon zamanı)

E dalgası: Ventriküllerin erken doluşunu gösterir. Akım hızının sıfırlanması ve A dalgasının başlangıcına kadar olan bölüm diyastölü yansıtır ve bu süre kalp hızı ile değişir. Kalp hızı arttıkça diyastol düresi de kısalmaktadır.

A dalgası: Diyastölü izleyen ikinci dalgadır. Ventriküllerin geç dolum evresi olan atriyal kasılmayı gösteren dalgadır. Mitral kapak kapanması ile sonlanmaktadır.

E ve A dalgalarının ölçülmesi ile ele geçen ve diyastolik fonksiyonu göstermede kullanılan parametreler:

Pik dolum velositeleri: E ve A dalgalarının yükseklikleri

Pik velositeler oranı: E/A

Izovolümetrik Relaksasyon Zamanı (İRZ): Aort anulusun kapanması ve E dalgasının başlamasına kadar olan süre (129).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tek merkezli retrospektif olarak planlanan araştırmamız için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni alınmıştır. (Karar no: 6/23, Tarih:09.05.2024) (Bkz. EK 1). Tez çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım kılavuzuna uygun biçimde yazılmış ve düzenlenmiştir (Bkz. EK 2).

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza Ocak 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Pandemi kliniğinde ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen MIS-C tanısı almış 1 ay-18 yaş arası 56 çocuk hasta dahil edilmiştir. Çalışmada MIS-C tanılı olgular T.C. Sağlık Bakanlığı Kriterleri'ne göre tanı almıştır (129).

- Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil servis, çocuk enfeksiyon polikliniğine başvuran, eşlik eden başka bir hastalığı olmayan 1 ay -18 yaş arasındaki MIS-C tanısı almış çocuk hastalar.

- Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

-Altta yatan kronik hastalığı olanlar

-Yaş grubu tanımlaması dışındaki hastalar

-Verileri eksik olanlar ve onamı alınmamış hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

3.2. Araştırma verilerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların demografik verileri, tıbbi hikayesi, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, EKG ve EKO bulguları, uygulanan tedaviler dosya ve elektronik dosyalardan elde edilmiştir.

Yatış endikasyonu bulunan MIS-C tanılı çocuk hastaların 0. gün, 3-5. gün, 7-10. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay takiplerinde hastalardaki kardiyak patolojilerin değerlendirilmesi için yapılan EKO'da tutulum özellikleri incelendi. Ekokardiyografik ölçümler, tüm hastalara istirahat halinde iken sol dekübit pozisyonunda parasternal, apikal,

subkostal ve suprasternal pencerelerden gerekli olan iki boyutlu, M-mode, spektral Doppler ekokardiyografik incelemeleri (Philips Affiniti 50 Kardiyak Ultrason, 5-1 MHz dönüştürücü; Bothell, WA, ABD), klinik detaylara kör pediatrik kardiyologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm ölçümler en az üç kez tekrar edilip ortalamaları alınmıştır. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda yapılmıştır (132).

Hastaneye kabul anındaki COVID-19 PCR, COVID-19 total antikor, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, inflamasyon biyobelirteçleri (prokalsitonin, ESH, fibrinojen, IL-6, CRP, ferritin), albümin, koagülasyon parametrelerinden D-dimer, kardiyak belirteçlerden troponin, BNP kaydedildi. Hastaların tedavisinde IVIG, kortikosteroid, aspirin, antikoagülan, inotrop desteği tedavilerini alıp almadıkları kaydedildi (Bkz. EK 3).

3.3. Verilerin istatistiksel analizi

İstatistiksel analiz Windows için SPSS Statistics, sürüm 22.0 yazılımı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum değer) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasında normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem T testi (Independent sample t test); normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplardaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişki analizleri için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişki analizleri için Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon polikliniği ve Çocuk Acil servise başvuran 0-18 yaş arasındaki hastaların demografik, laboratuvar, EKG ve EKO bulguları incelenerek yapılmıştır.

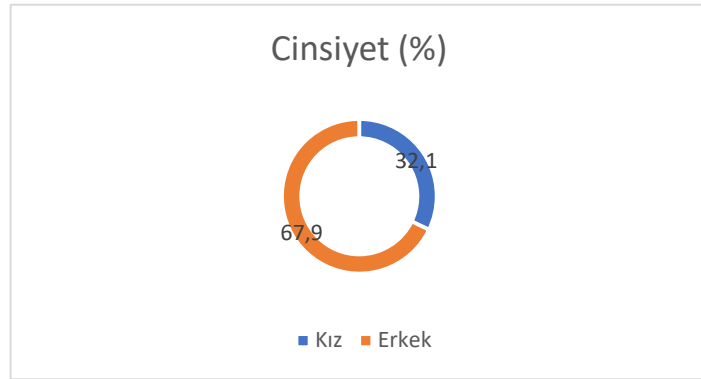
Çalışmamıza MIS-C tanısı alan toplam 56 hasta dahil edildi ve hastaların ortalama yaşı 8.5 ± 4.0 yıl idi. Hastalara ait demografik ve antropometrik veriler Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. MIS-C hastalarına ait demografik ve antropometrik veriler

	n	Ortalama $\pm$ SS	Min	Max
Yaş (yıl)	56	8.5 ± 4.0	1.0	17.0
VKİ (kg/m ²)	56	17.9 ± 3.6	12.0	30.0
Başvuru kilosu (kg)	56	35.4 ± 18.9	10.0	106.0
Başvuru boyu (cm)	56	133.1 ± 23.3	77.0	185.0

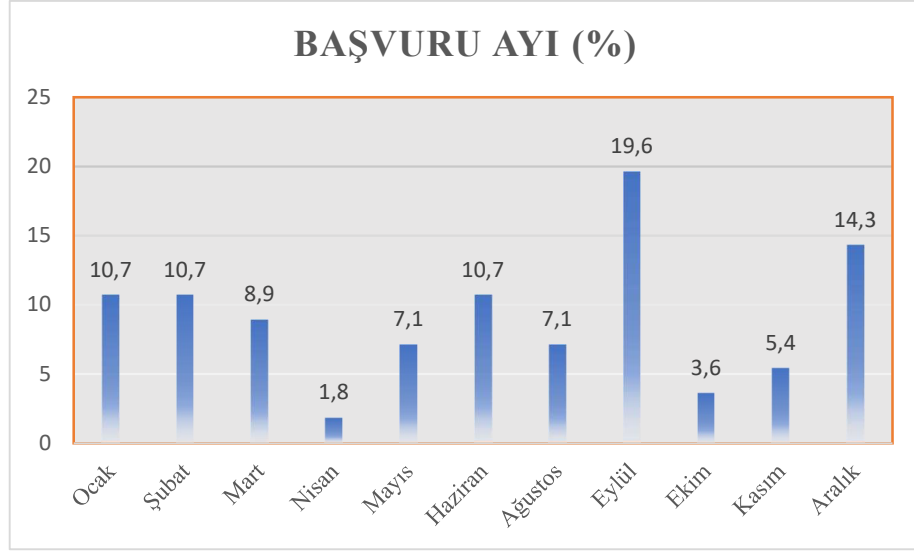
VKİ, vücut kitle indeksi, SS, standart sapma

Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde MIS-C, erkek çocuklarda daha fazla oranda (erkek/kız=2.1) görülmüştür (Şekil 8).



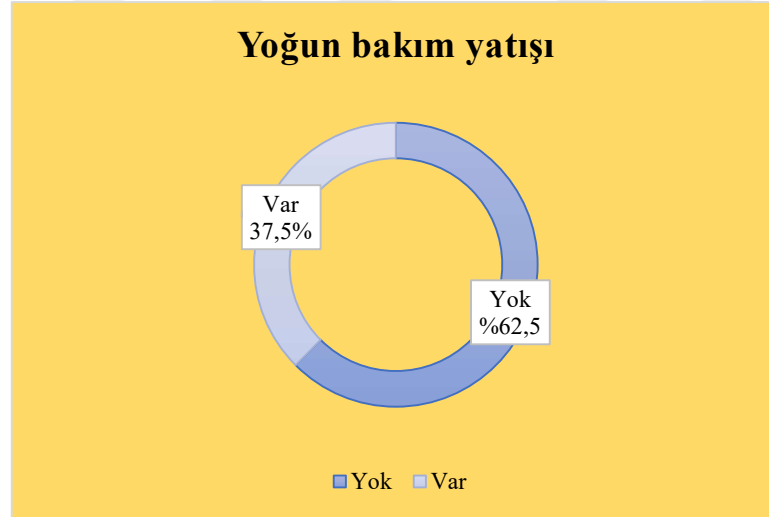
Şekil 8. MIS-C hastalarının cinsiyet dağılımı grafiği

Hastaların daha çok eylül ayında başvurduğu görüldü (Şekil 9). Yoğun bakımda yatan hastalarda ise yatışın daha çok aralık ayında olduğu gözlemlendi. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 9. Hastaların hastaneye başvuru aylarının dağılımı

Hastaların yoğun bakım yatışı incelendiğinde %37,5'inin yoğun bakımda takip edildiği görüldü (Şekil 10).



Şekil 10. MIS-C hastalarının yoğun bakıma yatış oranı

Çalışmamızda MIS-C tanısı alıp yatışı yapılan hastalar ortalama 7.1 ± 4.2 ay izlendi. Serviste yatan hastalar ortalama 7.2 ± 3.9 ay; yoğun bakımda yatan hastalar ise 6.9 ± 4.5 ay izlenmiştir. Yatış yerlerine göre yattıkları gün sayısı Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. MIS-C hastalarının yatış yerlerine göre yattığı gün sayısı ve toplam izlem süreleri

	Ortalama± SS (min-max)
Serviste yatış süresi (gün)	6.7±2.4 (2.0-14.0)
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	3.8±1.6 (1.0-7.0)
İzlem süresi (ay)	7.1±4.2 (1.0-12.0)

SS, standart sapma

Hastaların konvansiyonel EKO verileri çocuk kardioloji uzmanları tarafından yapılmış olup raporlar elektronik dosyalardan kaydedilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. MIS-C hastalarına ait temel EKO verileri

	n	Ortalama±SS (min-max)
EF (%)	56	60.6±9.1 (35.0-80.0)
IVSd (mm)	55	6.8±1.5 (3.0-10.0)
LVEDD (mm)	55	41.0±7.7 (21.0-61.0)
TY hızı (m/s)	52	2.3±0.6 (1.6-5.3)

EF, ejeksiyon fraksiyonu; IVSd, interventriküler septum diyastolik kalınlığı; LVEDD, sol ventrikül diyastolik çapı; TY hızı, pik triküspit yetersizlik akım hızı; SS, standart sapma

Hastaların EKO bulguları incelendiğinde yoğun bakımda yatan hastalarda EF'nin daha düşük olduğu görüldü fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.051) (Tablo 10).

Tablo 10. Yatış yerlerine göre EKO bulgularının karşılaştırılması

		n	Ortalama±SS	p
EF (%)	Servis	35	62.4±8.7	0.051
	Yoğun bakım	21	57.5±9.0	
IVSD (mm)	Servis	35	6.6±1.4	0.561
	Yoğun bakım	20	6.9±1.5	
LVEDD (mm)	Servis	35	40.2±7.4	0.365
	Yoğun bakım	20	42.2±7.9	
TY hızı (m/s)	Servis	34	2.2±0.4	0.739
	Yoğun bakım	18	2.3±0.7	

EF, ejeksiyon fraksiyonu; IVSd, interventriküler septum diyastolik kalınlığı; LVEDD, sol ventrikül diyastolik çapı; TY hızı, pik triküspit yetersizlik akım hızı; SS, standart sapma

Tablo 11’de hastaların başvuru anındaki hemogram, biyokimya parametreleri ve akut faz reaktanları sunulmuştur. Hastaların büyük çoğunluğunda COVID-19 antikor ve akut faz reaktan parametrelerinde yükseklik görüldü.

Tablo 11. MIS-C hastalarının başvuruındaki laboratuvar bulguları

	n	Ortalama±SS	Min	Max
WBC (/mm ³)	56	12339.1±6671.6	3800.0	37300.0
ANS (/mm ³)	56	9916.4±5103.6	2200.0	23200.0
ALS (/mm ³)	56	1566.8±1642.5	340.0	9690.0
N/L	56	9.74±6.31	0.43	28.3
Trombosit sayısı (/mm ³)	56	178803.6±82490.2	24000.0	398000.0
COVID-19 antikor (COİ)	56	64.2±60.5	0.0	250.0
CRP (mg/l)	56	172.8±90.3	4.3	413.6
ESH (mm/saat)	55	41.1±22.5	4.0	101.0
Ferritin (mikrog/L)	54	468.1±535.4	14.0	3111.0
IL-6 (pg/ml)	31	286.2±276.5	4.5	1002.0
Prokalsitonin (ng/ml)	56	7.7±15.3	0.02	100.0
D-dimer (mikrog/L)	56	2364.3±3786.6	54.0	22688.0
Fibrinojen (mg/dl)	56	552.0±160.5	254.0	892.0
Albümin (g/dl)	56	3.3±0.65	2.2	5.0
BNP (pg/mL)	56	7652.8±11174.1	9.0	35000.0
Troponin (ng/L)	56	70.4±185.1	2.0	934.0

WBC, total lökosit sayısı; ANS, absolu nötrofil sayısı; ALS, absolu lenfosit sayısı; CRP, C reaktif protein; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; BNP, brain natriüretik peptid, SS, standart sapma

Tablo 12’de hastaların yatış yerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması sunulmuştur. Yoğun bakımda yatan hastalarda trombosit sayısı daha düşük; BNP değerleri ise daha yüksek görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p=0.046, p=0.013). Yoğun bakım hastalarında albümin düzeyi serviste izlenenlere oranla daha düşük saptandı (p=0.001).

Tablo 12. Yatış yerlerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

		n	Ortalama±SS	p
WBC (/mm ³)	Servis	35	11951.1±5956.3	0.579
	Yoğun bakım	21	12985.7±7835.2	
ANS (/mm ³)	Servis	35	9547.4±4863.1	0.490
	Yoğun bakım	21	10531.4±5548.9	
ALS (/mm ³)	Servis	35	1552.0±1397.9	0.716
	Yoğun bakım	21	1591.4±2023.9	
N/L	Servis	35	9.4±7.0	0.573
	Yoğun bakım	21	10.2±5.0	
Trombosit sayısı (/mm ³)	Servis	35	195742.9±87955.7	0.046
	Yoğun bakım	21	150571.4±64978.2	
COVID-19 antikor (COİ)	Servis	35	57.1±56.1	0.262
	Yoğun bakım	21	75.9±66.9	
CRP (mg/l)	Servis	35	161.4±99.9	0.227
	Yoğun bakım	21	191.8±69.4	
ESH (mm/saat)	Servis	34	40.9±22.5	0.945
	Yoğun bakım	21	41.4±23.1	
Ferritin (mikrog/L)	Servis	35	381.9±405.6	0.070
	Yoğun bakım	19	626.9±701.8	
İnterlökin-6 (pg/ml)	Servis	23	248.7±267.3	0.205
	Yoğun bakım	8	394.3±291.8	
Prokalsitonin (ng/ml)	Servis	35	6.4±17.2	0.086
	Yoğun bakım	21	9.9±11.8	
D-dimer (mikrog/L)	Servis	35	2165.5±4188.7	0.080
	Yoğun bakım	21	2695.6±3069.3	
Fibrinojen (mg/dl)	Servis	35	574.0±161.8	0.189
	Yoğun bakım	21	515.4±155.3	
Albümin (g/dl)	Servis	35	3.5±0.7	0.001
	Yoğun bakım	21	2.9±0.5	
BNP (pg/mL)	Servis	35	4373.8±7787.3	0.013
	Yoğun bakım	21	13117.6±13787.9	
Troponin (ng/L)	Servis	35	57.6±173.8	0.055
	Yoğun bakım	21	91.6±205.1	

WBC, total lökosit sayısı; ANS, absolu nötrofil sayısı; ALS, absolu lenfosit sayısı; CRP, C reaktif protein; BNP, brain natriüretik peptid; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; SS, standart sapma; N/L, nötrofil sayısı/lenfosit sayısı

Çalışmaya aldığımız tüm hastaların ortalama tansiyon değerleri Tablo 13'te sunulmuştur. Yoğun bakımda takip edilen hastaların hem sistolik hem diyastolik tansiyon değerlerinin servis hastalarına göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 14). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.035$, $p=0.016$).

Tablo 13. MIS-C hastalarının başvuru anındaki tansiyon değerleri

	Ortalama $\pm$ SS	Min	Max
Sistolik tansiyon (mmHg)	90.1 $\pm$ 11.9	60.0	120.0
Diyastolik tansiyon (mmHg)	51.3 $\pm$ 10.1	30.0	80.0

SS, standart sapma

Tablo 14. Hastaların yatış yerlerine göre tansiyon değerlerinin karşılaştırılması

		n	Ortalama $\pm$ SS	p
Sistolik tansiyon (mmHg)	Servis	35	92.3 $\pm$ 9.2	0.035
	Yoğun bakım	21	86.4 $\pm$ 14.7	
Diastolik tansiyon (mmHg)	Servis	35	53.8 $\pm$ 8.5	0.016
	Yoğun bakım	21	47.1 $\pm$ 11.4	

SS, standart sapma

Hastaların hastaneye başvuru şikayetlerine bakıldığında hastaların hepsinde ateş olduğu görülürken büyük çoğunluğunda halsizlik, karın ağrısı, kusma ve döküntü eşlik ediyordu (Tablo 15).

Tablo 15. Hastalara ait başvuru bulgularının dağılımı

		n	%
Ateş	Yok	0	0
	Var	56	100.0
Halsizlik	Yok	8	14.3
	Var	48	85.7
Karın ağrısı	Yok	17	30.4
	Var	39	69.6
Kusma	Yok	27	48.2
	Var	29	51.8
İshal	Yok	40	71.4
	Var	15	26.8
Döküntü	Yok	24	42.9
	Var	32	57.1
Çilek dili	Yok	33	58.9
	Var	23	41.1
Boğaz ağrısı	Yok	37	66.1
	Var	19	33.9
Konjunktivit	Yok	29	51.8
	Var	27	48.2
Baş ağrısı	Yok	45	80.4
	Var	11	19.6
Konfüzyon	Yok	51	91.1
	Var	5	8.9
Letarji	Yok	44	78.6
	Var	12	21.4
Miyalji	Yok	41	73.2
	Var	15	26.8
Lenfadenopati	Yok	40	71.4
	Var	16	28.6
Ödem	Yok	49	87.5
	Var	7	12.5
Takipne	Yok	49	87.5
	Var	7	12.5
Retraksiyon	Yok	52	92.9
	Var	4	7.1

Tablo 16. Yatış yerlerine göre klinik bulgularının karşılaştırılması

			Servis	Yoğun bakım	p
Halsizlik	Yok	n (%)	6 (%75.0)	2 (%25.0)	0.696
	Var	n (%)	29 (%60.4)	19 (%39.6)	
Karın ağrısı	Yok	n (%)	13 (%76.5)	4 (%23.5)	0.154
	Var	n (%)	22 (%56.4)	17 (%43.6)	
Kusma	Yok	n (%)	19 (%70.4)	8 (%29.6)	0.240
	Var	n (%)	16 (%55.2)	13 (%44.8)	
İshal	Yok	n (%)	24 (%60.0)	16 (%40.0)	0.650
	Var	n (%)	10 (%66.7)	5 (%33.3)	
Döküntü	Yok	n (%)	13 (%54.2)	11 (%45.8)	0.265
	Var	n (%)	22 (%68.8)	10 (%31.3)	
Çilek dili	Yok	n (%)	22 (%66.7)	11 (%33.3)	0.440
	Var	n (%)	13 (%56.5)	10 (%43.5)	
Boğaz ağrısı	Yok	n (%)	21 (%56.8)	16 (%43.2)	0.215
	Var	n (%)	14 (%73.7)	5 (%26.3)	
Konjonktivit	Yok	n (%)	18 (%62.1)	11 (%37.9)	0.945
	Var	n (%)	17 (%63.0)	10 (%37.0)	
Baş ağrısı	Yok	n (%)	30 (%66.7)	15 (%33.3)	0.298
	Var	n (%)	5 (%45.5)	6 (%54.5)	
Konfüzyon	Yok	n (%)	35 (%68.6)	16 (%31.4)	0.005
	Var	n (%)	0 (%0)	5 (%100)	
Letarji	Yok	n (%)	34 (%77.3)	10 (%22.7)	<0.001
	Var	n (%)	1 (%8.3)	11 (%91.7)	
Lenfadenopati	Yok	n (%)	23 (%57.5)	17 (%42.5)	0.220
	Var	n (%)	12 (%75.0)	4 (%25.0)	
Miyalji	Yok	n (%)	28 (%68.3)	13 (%31.7)	0.139
	Var	n (%)	7 (%46.7)	8 (%53.3)	
Ödem	Yok	n (%)	31 (%63.3)	18 (%36.7)	1.000
	Var	n (%)	4 (%57.1)	3 (%42.9)	
Takipne	Yok	n (%)	34 (%69.4)	15 (%30.6)	0.009
	Var	n (%)	1 (%14.3)	6 (%85.7)	
Retraksiyon	Yok	n (%)	34 (%65.4)	18 (%34.6)	0.143
	Var	n (%)	1 (%25.0)	3 (%75.0)	

Konfüzyon bulgusu gösteren bütün hastaların yoğun bakımda takip edildiği görüldü ($p=0.005$). Letarji ve takipne ile başvuran hastalar çoğunlukla servisten çok yoğun bakımda takip edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.009$) (Tablo 16).

Hastaların tümünde başvuruda çekilen EKG’de sinüs ritmi saptanırken bazı hastalarda taşikardi ve ST-T değişikliği mevcuttu. Bir hastada Wolf-Parkinson-White sendromu mevcuttu ancak izlemde aritmi gelişmedi (Tablo 17). Sinus taşikardisi olan hastalar daha çok yoğun bakımda izlendi.

Tablo 17. MIS-C hastalarına ait başvurudaki EKG bulgularının dağılımı

		n	%
EKG	Normal	47	83.9
	Sinüs taşikardisi	6	10.7
	ST-T değişikliği	1	1.8
	Voltaj supresyonu	1	1.8
	Aritmi	1	1.8

EKG, elektrokardiyografi

Tablo-18’de başvurudaki EKO’da saptanan kardiyak tutulum özellikleri incelenmiştir. Kardiyak tutulum olarak sistolik disfonksiyon, kalp kapak yetmezliği, koroner arter tutulumu ve perikardiyal efüzyon görülmüştür (Tablo 19). Çalışmamızda 24 hastada kardiyak tutulum yoktu. Hastaların 10’unda (%17.9) sistolik disfonksiyon ve kalp kapak yetmezliği beraber görülürken toplamda 2 hastada (%3.6) sistolik disfonksiyon, kapak yetmezliği ve koroner tutulum birlikte görülmüştür.

Tablo 18. Hastaların başvuruındaki MIS-C ile ilişkili EKO bulguları

		n	%
EKO tutulum özellikleri	Normal	24	42.9
	Sistolik disfonksiyon	5	8.9
	Kapak yetmezliği	8	14.2
	Koroner Tutulum	2	3.6
	Sistolik disfonksiyon + Koroner tutulum	3	5.4
	Sistolik disfonksiyon + Kapak yetmezliği	10	17.8
	Kapak yetmezliği + Koroner tutulum	1	1.8
	Sistolik disfonksiyon + Kapak yetmezliği + Koroner tutulum	2	3.6
	Sistolik disfonksiyon + Kapak yetmezliği + Perikardiyal efüzyon	1	1.8
EF (%)	≤45	4	7.1
	46-54	10	17.9
	55-59	11	19.6
	≥60	31	55.4
Kapak yetmezliği	Yok	34	60.8
	Var	22	39.2
Koroner tutulumu	Yok	48	85.7
	Var	8	14.3
Perikardiyal efüzyon	Yok	55	98.2
	Var	1	1.8
Sistolik disfonksiyon	Yok	35	62.5
	Var	21	37.5
TY Derecesi	Normal	44	78.6
	Hafif	9	16.1
	Orta	3	5.4

EF, ejeksiyon fraksiyonu; TY, pik triküspit yetersizlik akım hızı

Çalışmamızda hastaların çoğunun EF'si %60 üzerinde iken EF'si düşük olanların daha çok yoğun bakımda takip edildiği görüldü ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Yatış yerlerine göre EKO bulgularının karşılaştırılması

		Servis	Yoğun bakım	p	
EF (%)	≤45	n (%)	1 (%25.0)	3 (%75.0)	0.515
	46-54	n (%)	7 (%70.0)	3 (%30.0)	
	55-59	n (%)	7 (%63.6)	4 (%36.4)	
	≥60	n (%)	20 (%64.5)	11 (%35.5)	
Kapak yetmezliği	Yok	n (%)	19 (%70.4)	8 (%29.6)	0.240
	Var	n (%)	16 (%55.2)	13 (%44.8)	
Koroner tutulum	Yok	n (%)	30 (%62.5)	18 (%37.5)	1.000
	Var	n (%)	5 (%62.5)	3 (%37.5)	
Perikardiyal efüzyon	Yok	n (%)	34 (%63.0)	20 (%37.0)	1.000
	Var	n (%)	1 (%50.0)	1(%50.0)	
Sistolik disfonksiyon	Yok	n (%)	22 (%66.7)	11(%33.3)	0.440
	Var	n (%)	13 (%56.5)	10 (%43.5)	
TY derecesi	Normal	n (%)	27 (%61.4)	17 (%38.6)	1.000
	Hafif	n (%)	6 (%66.7)	3 (%33.3)	
	Orta	n (%)	2 (%66.7)	1 (%33.3)	

EF, ejeksiyon fraksiyonu; TY, pik triküspit yetersizlik akım hızı

Hastalara verilen tedavi türü Tablo 20’de sunulmuştur. Bir kişi hariç 55 hastaya tedavi verilmiştir. Bu tedaviler güncel kılavuza uygun olacak şekilde IVIG, pulse steroid, steroid, antikoagülasyon için DMAH ve aspirin tedavisi ve ihtiyacı olanlara inotrop tedavisi şeklindedir. İnotrop tedavisi alanların %70.5’inde adrenalin, %64.7’inde milrinon, %5.8’inde nöradrenalin, %11.7’sinde dopamin tedavileri aldıkları görülmüştür.

Tablo 20. MIS-C hastalarına uygulanan tedavi seçenekleri

Tedavi Durumu		n	%
Tedavi	Hayır	1	1.8
	Evet	55	98.2
IVIG tedavisi	Hayır	3	5.4
	Evet	53	94.6
Steroid tedavisi	Hayır	2	3.6
	Evet	54	96.4
Pulse steroid tedavisi	Hayır	20	35.7
	Evet	36	64.3
Aspirin tedavisi	Hayır	16	28,6
	Evet	40	71,4
DMAH tedavisi	Hayır	4	7.1
	Evet	52	92.9
İnotrop desteği	Hayır	39	69.6
	Evet	17	30.4

DMAH, düşük molekül ağırlıklı heparin; IVIG, intravenöz immunglobulin

Yoğun bakımda takip edilen hastaların çoğunun inotrop desteğine ihtiyaç duyduğu görülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 21).

Tablo 21. Yatış yerlerine göre uygulanan tedavinin karşılaştırılması

		Servis		Yoğun Bakım	p
Tedavi	Hayır	n (%)	1(%100.0)	0(%0.0)	1.000
	Evet	n (%)	34(%61.8)	21(%38.2)	
Pulse steroid	Hayır	n (%)	20(%100.0)	0(%0.0)	<0.001
	Evet	n (%)	15(%41.7)	21(%58.3)	
Steroid	Hayır	n (%)	2(%100.0)	0(%0.0)	0.523
	Evet	n (%)	33(%61.1)	21(%38.9)	
DMAH	Hayır	n (%)	4(%100.0)	0(%0.0)	0.286
	Evet	n (%)	31(%59.6)	21(%40.4)	
Aspirin	Hayır	n (%)	13(%81.3)	3(%18.8)	0.061
	Evet	n (%)	20(%50.0)	20(%50.0)	
IVIG	Hayır	n (%)	3(%100.0)	0(%0.0)	0.284
	Evet	n (%)	32(%60.4)	21(%39.6)	
İnotrop	Hayır	n (%)	34(%87.2)	5(%12.8)	<0.001
	Evet	n (%)	1(%5.9)	6(%94.1)	

DMAH, düşük molekül ağırlıklı heparin; IVIG, intravenöz immunglobulin

Tablo 22’de başvurudaki klinik bulguların varlığına göre EF’leri karşılaştırılmıştır. Takipnesi ve/veya karın ağrısı olan hastaların EF değeri, olmayanlara göre daha düşük ölçülmüştür ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.008, p=0.007). Benzer şekilde baş ağrısı olanların EF değeri, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.036).

Tablo 22. Başvurudaki klinik bulguların varlığına göre EF değerlerinin karşılaştırılması

Semptom		n	EF (%)	p
Halsizlik	Yok	8	61.4±8.2	0.795
	Var	48	60.5±9.4	
Karın Ağrısı	Yok	17	65.5±7.9	0.007
	Var	39	58.5±8.9	
Kusma	Yok	27	62.5±8.2	0.136
	Var	29	58.8±9.8	
İshal	Yok	40	60.8±9.6	0.807
	Var	15	60.1±8.4	
Döküntü	Yok	24	60.9±9.4	0.864
	Var	32	60.4±9.1	
Çilek Dil	Yok	33	61.4±10.1	0.435
	Var	23	59.4±7.7	
Boğaz Ağrısı	Yok	37	59.9±9.3	0.412
	Var	19	62.0±8.9	
Konjonktivit	Yok	29	60.1±9.6	0.663
	Var	27	61.2±8.8	
Baş Ağrısı	Yok	45	59.3±9.2	0.036
	Var	11	65.7±6.9	
Konfüzyon	Yok	51	60.6±9.4	0.957
	Var	5	60.8±6.0	
Letarji	Yok	44	61.5±9.2	0.135
	Var	12	57.1±8.5	
Miyalji	Yok	41	61.8±7.9	0.131
	Var	15	57.5±11.7	
Lenfadenopati	Yok	40	61.2±9.2	0.415
	Var	16	59.0±9.1	
Ödem	Yok	49	61.1±9.4	0.251
	Var	7	56.9±6.1	
Takipne	Yok	49	61.9±8.2	0.008
	Var	7	52.1±11.5	
Retraksiyon	Yok	52	60.9±9.1	0.329
	Var	4	56.2±10.3	

EF, ejeksiyon fraksiyonu

Hastaların EF ile laboratuvar değerleri, vital bulguları ve yatış sürelerinin incelendiği korelasyon analizi Tablo 23’te sunulmuştur. IL-6 ve prokalsitonin ile EF arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=-0.315$, $p=0.084$; $r=-0.294$, $p=0.028$). Albümin düzeyi ve EF arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0.441$, $p=0.001$). EF düzeyi ile BNP ve troponin arasında orta düzeyde negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=-0.689$, $p<0.001$; $r=-0.529$, $p<0.001$).

EF düzeyi arttıkça servis yatış süresinin ve izlem süresinin azaldığı görülmekle birlikte bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $r=-0.244$, $p=0.070$; $r=-0.072$, $p=0.596$).

Tablo 23. EF değeri ile laboratuvar değerleri, tansiyon ve yatış sürelerinin korelasyon analizi

Parametre	EF	
WBC (/mm ³)	Korelasyon Katsayısı	-0.076
	p	0.580
	n	56
ANS (/mm ³)	Korelasyon Katsayısı	-0.098
	p	0.470
	n	56
ALS (/mm ³)	Korelasyon Katsayısı	0.041
	p	0.765
	n	56
N/L	Korelasyon Katsayısı	-0.095
	p	0.488
	n	56
Trombosit sayısı (/mm ³)	Korelasyon Katsayısı	-0.031
	p	0.821
	n	56
COVID-19 antikor (COİ)	Korelasyon Katsayısı	0.044
	p	0.748
	n	56
CRP (mg/l)	Korelasyon Katsayısı	-0.133
	p	0.328
	n	56
ESH (mm/saat)	Korelasyon Katsayısı	-0.095
	p	0.492
	n	55
Ferritin (mikrog/L)	Korelasyon Katsayısı	-0.158
	p	0.254
	n	54
IL-6 (pg/ml)	Korelasyon Katsayısı	-0.315

	p	0.084
	n	31
Prokalsitonin (ng/ml)	Korelasyon Katsayısı	-0.294
	p	0.028
	n	56
D-dimer (mikrog/L)	Korelasyon Katsayısı	-0.144
	p	0.289
	n	56
Fibrinojen (mg/dl)	Korelasyon Katsayısı	-0.160
	p	0.238
	n	56
Albümin (g/dl)	Korelasyon Katsayısı	0.441
	p	0.001
	n	56
BNP (pg/mL)	Korelasyon Katsayısı	0.689**
	p	<0.001
	n	56
Troponin (ng/L)	Korelasyon Katsayısı	-0.529
	p	<0.001
	n	56
Sistolik tansiyon (mmHg)	Korelasyon Katsayısı	0.203
	p	0.134
	n	56
Diyastolik tansiyon (mmHg)	Korelasyon Katsayısı	0.062
	p	0.650
	n	56
Serviste yatış süresi (gün)	Korelasyon Katsayısı	-0.244
	p	0.070
	n	56
İzlem süresi (ay)	Korelasyon Katsayısı	-0.072
	p	0.596
	n	56

WBC, total lökosit sayısı; ANS, absolu nötrofil sayısı; ALS, absolu lenfosit sayısı; CRP, C reaktif protein; BNP, brain natriüretik peptid; EF, ejeksiyon fraksiyonu; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; IL-6, interlökin-6; N/L, nötrofil sayısı/lenfosit sayısı

Hastalardan EKO’da kardiyak tutulumu olanların EF değerlerinin olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüş olup anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). EF değeri düştükçe inotrop desteği ihtiyacının arttığı görülmüştür ($p=0.006$) (Tablo 24).

Tablo 24. EF değerlerine göre yoğun bakıma yatış, EKO tutulumu ve verilen tedavinin karşılaştırılması

		n	EF (%)	p
Yoğun bakım yatışı	Yok	35	62.4±8.8	0.051
	Var	21	57.5±9.1	
EKO tutulumu	Yok	24	67.3±5.7	<0.001
	Var	32	55.9±8.1	
Aspirin tedavisi	Hayır	16	63.6±8.1	0.133
	Evet	40	59.5±9.4	
İnotrop tedavisi	Hayır	39	62.8±8.3	0.006
	Evet	17	55.6±9.2	

EF, ejeksiyon fraksiyonu; EKO, ekokardiyografi

EKO'da kardiyak etkilenmesi olmayanların EF değeri daha yüksek iken EF'si en düşük ortalamaya sahip grup ise sistolik disfonksiyonu, kalp kapak yetmezliği ve koroner tutulumun beraber olduğu gruptu ($p<0.001$) (Tablo 25).

Tablo 25. EF değerlerine göre EKO tutulum özelliklerinin karşılaştırılması

EKO tutulum özelliği	n	EF (%)	p
Normal	24	67.4±5.6	<0.001
Sistolik disfonksiyon	5	53.6±4.9	
Kapak Yetmezliği	8	60.7±6.1	
Koroner tutulum	2	68.5±3.5	
Sistolik disfonksiyon+ Koroner tutulum	3	53.6±1.4	
Kapak yetmezliği +Koroner tutulum	1	65.0	
Sistolik disfonksiyon+ Kapak yetmezliği	10	52.7±5.5	
Sistolik disfonksiyon+ Kapak yetmezliği+ Koroner tutulum	2	44.0±9.0	
Sistolik disfonksiyon+ Kapak yetmezliği+ Perikardiyal efüzyon	1	45.0	

EF, ejeksiyon fraksiyonu; EKO, ekokardiyografi

IVIG tedavisi ve steroid tedavisi alan hastaların IL-6 düzeyleri tedavi uygulanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.033$) (Tablo 26).

Tablo 26. IL-6 düzeyine göre yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması

		n	IL-6 (pg/ml)	p
Yoğun bakım yatışı	Yok	23	248.7±267.3	0.205
	Var	8	394.2±291.8	
Aspirin tedavisi	Hayır	7	352.0±342.2	0.438
	Evet	23	256.9±260.7	
İnotrop tedavisi	Hayır	23	249.2±266.9	0.211
	Evet	8	392.8±293.5	
IVIG tedavisi	Hayır	2	72.6±8.9	<0.001
	Evet	29	300.9±280.0	
Pulse steroid tedavisi	Hayır	17	185.2±181.4	0.033
	Evet	14	409.0±326.1	

IVIG, intravenöz immunglobulin; IL-6, interlökin-6

Perikardiyal efüzyonu olan hastaların IL-6 düzeyi olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüş olup gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.006) (Tablo 27).

Tablo 27. Kardiyak tutulum özelliğine göre IL-6 düzeyinin karşılaştırılması

		n	IL-6 (pg/ml)	p
Kapak yetmezliği	Yok	16	224.4±278.3	0.203
	Var	15	352.3±267.9	
Koroner tutulum	Yok	26	295.9±273.6	0.664
	Var	5	235.9±318.9	
Perikardiyal efüzyon	Yok	29	298.2±282.1	0.006
	Var	2	113.6±36.9	

IL-6, interlökin-6

Tablo 28’de IL-6 değeri ile EF, laboratuvar bulguları ve yatış süresi arasındaki korelasyon analizi sunulmuştur. Hastaların IL-6 düzeyi ile CRP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.395$, $p=0.028$).

Tablo 28. IL-6 değeri ile EF, laboratuvar bulgusu ve yatış süresinin korelasyon analizi

		IL-6
EF (%)	Korelasyon Katsayısı	-0.315
	p	0.084
	n	31
CRP (mg/l)	Korelasyon Katsayısı	0.395
	p	0.028
	n	31
ESH (mm/saat)	Korelasyon Katsayısı	0.098
	p	0.598
	n	31
Serviste yatış süresi (gün)	Korelasyon Katsayısı	-0.057
	p	0.759
	n	31

EF, ejeksiyon fraksiyonu; CRP, C reaktif protein; IL-6, interlökin-6; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

ALS düzeyine göre kardiyak tutulum özelliği, yoğun bakım yatışının varlığı ve uygulanan tedavilerin karşılaştırılması Tablo 29’da sunulmuştur. Hastalardan inotrop ve steroid tedavisi alanların ALS düzeyi almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.014$, $p<0.001$).

Tablo 29. ALS düzeylerine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması

		n	ALS (/mm ³)	p
Kapak yetmezliği	Yok	27	1371.9±1330.2	0.396
	Var	29	1748.3±1893.4	
Koroner Tutulum	Yok	48	1645.9±1746.9	0.383
	Var	8	1092.5±637.5	
Perikardiyal efüzyon	Yok	54	1590.6±1668.3	0.578
	Var	2	925.0±120.3	
Yoğun bakım yatışı	Yok	35	1552.0±1397.9	0.932
	Var	21	1591.4±2023.9	
Aspirin tedavisi	Hayır	16	2301.9±2694.9	0.154
	Evet	40	1271.6±857.5	
İnotrop tedavisi	Hayır	39	1819.7±1895.2	0.014
	Evet	17	986.5±478.5	
IVIG tedavisi	Hayır	3	4286.7±3230.8	0.263
	Evet	53	1412.8±1414.6	
Pulse steroid tedavisi	Hayır	20	1475.5±1462.7	0.760
	Evet	36	1617.5±1752.3	
Steroid tedavisi	Hayır	2	6065.0±1378.9	<0.001
	Evet	54	1400.2±1404.2	

IVIG, intravenöz immunglobulin

Tablo 30’da ESH düzeyine göre kardiyak tutulum özellikleri, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavilerin karşılaştırılması sunulmuş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşmadığı gözlemlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 30. ESH düzeyine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması

		n	ESH (mm/saat)	p
Kapak yetmezliği	Yok	27	38.0±23.8	0.319
	Var	28	44.1±21.8	
Koroner tutulum	Yok	47	40.9±22.0	0.878
	Var	8	42.2±26.9	
Perikardiyal efüzyon	Yok	53	41.3±22.9	0.246
	Var	2	37.5±0.7	
Yoğun bakım yatışı	Yok	34	40.9±22.5	0.762
	Var	21	41.4±23.1	
Aspirin tedavisi	Hayır	15	45.7±15.8	0.454
	Evet	40	40.4±25.2	
İnotrop tedavisi	Hayır	38	42.1±23.8	0.628
	Evet	17	38.9±20.0	
IVIG tedavisi	Hayır	2	37.0±25.5	0.795
	Evet	53	41.3±22.6	
Pulse steroid tedavisi	Hayır	20	39.3±23.2	0.666
	Evet	35	42.2±22.4	
Steroid tedavisi	Hayır	1	55.0	0.539
	Evet	54	40.9±22.6	

IVIG, intravenöz immünglobulin; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo 31’de ESH ile EF, CRP ve yatış süresi arasındaki korelasyon incelenmiştir. CRP düzeyi ile ESH arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.363$, $p=0.007$).

Tablo 31. ESH düzeyi ile EF, CRP ve yatış süresinin korelasyon analizi

		ESH
EF (%)	Korelasyon Katsayısı	-0.095
	p	0.492
	n	55
CRP (mg/l)	Korelasyon Katsayısı	0.363**
	p	0.007
	n	55
Yatış süresi (gün)	Korelasyon Katsayısı	0.132
	p	0.569
	n	55

EF, ejeksiyon fraksiyonu; CRP, C reaktif protein; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

Hastaların kardiyak tutulumları, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedaviye göre CRP düzeyi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşmadığı gözlemlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 32).

Tablo 32. CRP düzeyine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması

		n	CRP (mg/l)	p
Kapak yetmezliği	Yok	27	160.3±95.9	0.320
	Var	29	184.5±84.9	
Koroner tutulum	Yok	48	171.9±88.1	0.859
	Var	8	178.2±109.2	
Perikardiyal efüzyon	Yok	54	171.3±91.4	0.525
	Var	2	213.2±37.1	
Yoğun bakım yatışı	Yok	35	161.4±99.9	0.227
	Var	21	191.8±69.4	
Aspirin tedavisi	Hayır	16	156.0±90.5	0.425
	Evet	40	178.4±93.9	
İnotrop tedavisi	Yok	39	158.8±95.4	0.078
	Var	17	205.0±69.5	
IVIG tedavisi	Yok	3	118.6±111.1	0.289
	Var	53	175.9±89.3	
Pulse steroid tedavisi	Hayır	20	176.3±105.7	0.830
	Evet	36	170.9±82.1	
Steroid tedavisi	Hayır	2	115.2±156.8	0.362
	Evet	54	174.9±86.7	

IVIG, intravenöz immunglobulin; CRP, C reaktif protein

Tablo 33'te prokalsitonin düzeyi ile EF düzeyi arasında düşük düzeyde negatif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0.294$, $p=0.028$). Prokalsitonin düzeyi ile CRP arasında ise orta düzeyde bir pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.477$, $p<0.001$).

Tablo 33. Prokalsitonin düzeyi ile EF, laboratuvar bulguları ve yatış süresinin korelasyon analizi

		Prokalsitonin
EF (%)	Korelasyon Katsayısı	-0.294
	p	0.028
	n	56
CRP (mg/l)	Korelasyon Katsayısı	0.477
	p	<0.001
	n	56
ESH (mm/saat)	Korelasyon Katsayısı	0.164
	p	0.230
	n	55
Yatış süresi (gün)	Korelasyon Katsayısı	0.198
	p	0.143
	n	56

CRP, C reaktif protein; EF, ejeksiyon fraksiyonu; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

Kapak yetmezliği olanların prokalsitonin düzeyi olmayanlara göre daha yüksek görölmüş olup anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). Tedavilerden pulse steroid tedavisi alanların prokalsitonin düzeyi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.039$) (Tablo 34).

Tablo 34. Kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedaviye göre prokalsitonin düzeyinin karşılaştırılması

		n	Prokalsitonin Ortanca (ng/ml)	U	p
Kapak yetmezliği	Yok	26	1.7	553.5	0.008
	Var	27	4.3		
Koroner tutulum	Yok	45	3.2	161.5	0.482
	Var	8	1.9		
Perikardiyal efüzyon	Yok	51	2.5	79.0	0.312
	Var	2	18.3		
Yoğun bakım yatışı	Yok	33	1.8	469.0	0.086
	Var	20	5.0		
Aspirin tedavisi	Hayır	16	2.4	328.0	0.535
	Evet	37	3.0		
İnotrop tedavisi	Hayır	36	1.8	439.0	0.055
	Evet	17	4.3		
IVIG tedavisi	Hayır	3	3.2	97.0	0.556
	Evet	50	2.5		
Pulse steroid tedavisi	Hayır	19	1.7	481.0	0.039
	Evet	34	4.3		
Steroid tedavisi	Hayır	2	1.7	77.0	0.353
	Evet	51	2.5		

IVIG, intravenöz immunglobulin

Hastaların COVID-19 antikor düzeyleri ile EF, CRP, ESH ve yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı saptandı (Tablo 35).

Tablo 35. COVID-19 total antikor düzeyi ile EF, laboratuvar bulgularının korelasyon analizi

		COVID-19 total antikor
EF (%)	Korelasyon Katsayısı	0.044
	p	0.748
	n	56
CRP (mg/l)	Korelasyon Katsayısı	0.001
	p	0.994
	n	56
ESH (mm/saat)	Korelasyon Katsayısı	-0.180
	p	0.188
	n	55
Yatış süresi (gün)	Korelasyon Katsayısı	0.237
	p	0.078
	n	56

CRP, C reaktif protein; EF, ejeksiyon fraksiyonu; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo 36’da hastaların aldıkları tedaviye göre COVID antikor düzeyi incelenmiştir. Aspirin ve steroid tedavisi alanların COVID antikor düzeyi almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.016$). Kardiyak tutulum özelliklerine göre COVID antikor düzeyinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 36. COVID antikor düzeyine göre kardiyak tutulum, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavinin karşılaştırılması

		n	COVID antikor Ortanca (COİ)	U	p
Kapak yetmezliği	Yok	27	49.3	355.0	0.549
	Var	29	41.0		
Koroner tutulum	Yok	48	48.1	185.0	0.881
	Var	8	37.0		
Perikardiyal efüzyon	Yok	54	48.0	14.5	0.083
	Var	2	11.1		
Yoğun bakım yatışı	Yok	35	42.6	429.5	0.249
	Var	21	50.6		
Aspirin tedavisi	Hayır	16	26.1	408.5	0.029
	Evet	37	52.9		
İnotrop tedavisi	Hayır	39	49.2	333.5	0.972
	Evet	17	41.0		
IVIG tedavisi	Hayır	3	4.9	116.5	0.188
	Evet	53	48.0		
Pulse steroid tedavisi	Hayır	20	49.2	389.0	0.620
	Evet	36	42.3		
Steroid tedavisi	Hayır	2	2.5	102.5	0.016
	Evet	54	49.2		

IVIG, intravenöz immünglobulin

Kapak tutulumu olanların BNP düzeyi olmayanlara göre; yoğun bakıma yatan hastaların BNP düzeyi serviste yatanlara göre; pulse steroid tedavisi alan hastaların BNP düzeyi ise almayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$) (Tablo 37).

Tablo 37. Kardiyak tutulum varlığı, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavilere göre BNP düzeyinin karşılaştırılması

		BNP		U	p
		n	Ortanca (pg/ml)		
Kapak yetmezliği	Yok	26	634.3	662.0	<0.001
	Var	27	11488.0		
Koroner tutulum	Yok	45	1817.0	257.5	0.127
	Var	8	4633.0		
Perikardiyal efüzyon	Yok	51	1942.0	95.0	0.073
	Var	2	22185.0		
Yoğun bakım yatışı	Yok	33	1419.0	531.5	0.005
	Var	20	6784.5		
Aspirin tedavisi	Hayır	16	1132.0	379.0	0.108
	Evet	40	2302.0		
İnotrop tedavisi	Hayır	36	1227.0	519.5	0.001
	Evet	17	11488.0		
IVIG tedavisi	Hayır	3	457.5	129.0	0.075
	Evet	50	2249.5		
Pulse steroid tedavisi	Hayır	19	690.5	578.0	<0.001
	Evet	34	5659.0		
Steroid tedavisi	Hayır	2	238.0	92.0	0.105
	Evet	51	2197.0		

IVIG, intravenöz immunglobulin; BNP, brain natriüretik peptid

Hastaların kardiyak tutulumları, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedaviye göre D-dimer düzeyi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 38).

Tablo 38. Kardiyak tutulum varlığı, yoğun bakım yatışı ve uygulanan tedavilere göre D-dimer düzeyinin karşılaştırılması

		n	D-dimer (mikrog/L) Ortanca	U	p
Kapak yetmezliği	Yok	26	1098.0	460.0	0.261
	Var	27	1308.0		
Koroner tutulum	Yok	45	1230.0	190.0	0.973
	Var	8	1350.0		
Perikardiyal efüzyon	Yok	51	1230.0	54.0	1.000
	Var	2	1318.5		
Yoğun bakım yatış	Yok	33	1156.0	471.0	0.080
	Var	20	1313.0		
Aspirin tedavisi	Hayır	16	1242.5	276.0	0.698
	Evet	37	1230.0		
İnotrop tedavisi	Hayır	36	1144.0	431.0	0.076
	Evet	17	1317.0		
IVIG tedavisi	Hayır	3	1194.0	92.0	0.680
	Evet	50	1243.0		
Pulse steroid tedavisi	Hayır	19	1194.0	409.0	0.402
	Evet	34	1257.5		
Steroid tedavisi	Hayır	2	987.0	65.0	0.657
	Evet	51	1230.0		

IVIG, intravenöz immunglobulin

Tablo 39’da hastaların D-dimer düzeyi ile CRP düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir ($r=0.312$, $p=0.019$).

Tablo 39. D-Dimer düzeyi ile EF, laboratuvar bulguları ve yatış süresinin korelasyon analizi

		D-dimer
EF (%)	Korelasyon Katsayısı	-0.144
	p	0.289
	n	56
CRP (mg/l)	Korelasyon Katsayısı	0.312*
	P	0.019
	n	56
ESH (mm/saat)	Korelasyon Katsayısı	0.039
	P	0.777
	n	55
Yatış süresi (gün)	Korelasyon Katsayısı	0.085
	P	0.535
	n	56

CRP, C reaktif protein; EF, ejeksiyon fraksiyonu; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda sistolik disfonksiyon ve koroner tutulum birlikteliği; sistolik disfonksiyon ve kapak yetmezliği birlikteliği ya da sistolik disfonksiyon, kapak yetmezliği ve koroner tutulumun beraber görülmesi daha çok izlenmiştir. Fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.072$) (Tablo 40).

Tablo 40. Hastaların başvurudaki EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması

EKO Bulguları			Servis	Yoğun Bakım	p
EKO tutulumu	Yok	n (%)	19 (%79.1)	5 (%20.9)	0.141
	Var	n (%)	16 (%50.0)	16 (%50.0)	
EKO tutulum özelliği	Normal	n (%)	19 (%79.1)	5 (%20.9)	0.072
	Sistolik disfonksiyon	n (%)	4 (%80.0)	1 (%20.0)	
	Kapak yetmezliği	n (%)	3 (%37.5)	5 (%62.5)	
	Koroner tutulum	n (%)	2 (%100)	0 (%0)	
	Sistolik disfonksiyon+ Koroner tutulum	n (%)	1 (%33.3)	2 (%66.7)	
	Sistolik disfonksiyon+ Kapak yetmezliği	n (%)	5 (%50)	5 (%50)	
	Kapak yetmezliği+ Koroner tutulum	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
	Sistolik disfonksiyon + Kapak yetmezliği+ Perikardiyal efüzyon	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
	Sistolik disfonksiyon + Kapak yetmezliği+ Koroner tutulum	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	

EKO, ekokardiyografi

Tablo 41’de hastaların yatışının 3-5. günlerde yapılan EKO bulguları yatış yerlerine göre kıyaslanmıştır. Hastaların yatışında sadece 8 hastada kapak yetmezliği mevcut iken 3-5. günde yapılan kontrolde toplamda 17 hastada kapak yetmezliği görüldü. Hastaların büyük çoğunluğunda EKO bulguları normal olmakla birlikte servis ve yoğun bakımda yatan hastalar arasında kardiyak tutulum açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.042).

Tablo 41. Yatışının 3-5. gününde yapılan EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması

EKO Bulguları			Yatış yeri		p
			Servis	Yoğun Bakım	
3-5.günlerde EKO tutulum özelliliği	EKO yapılamayan	n (%)	3 (%100)	0 (%0)	0.042
	Normal	n (%)	17 (%77.3)	5 (%22.7)	
	Sistolik disfonksiyon	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
	Kapak yetmezliği	n (%)	9 (%52.9)	8 (%47.1)	
	Koroner tutulum	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
	Perikardiyal efüzyon	n (%)	2 (%50)	2 (%50)	
	Kapak yetmezliği+ Koroner tutulum	n (%)	3 (%100)	0 (%0)	
	Kapak yetmezliği+ Perikardiyal efüzyon	n (%)	0 (%0)	2 (%100)	
	Sistolik disfonksiyon+ Kapak yetmezliği	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
	Sistolik disfonksiyon+ Kapak yetmezliği+ Koroner tutulum	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	

EKO, ekokardiyografi

3-5. günde normal EKO bulgularına sahip 22 hasta varken 7-10. Günde bu sayının 35'e yükseldiği görülmüş ancak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.16$). Serviste yatan hastalardan 6'sının, yoğun bakımda izlenen hastaların 7'sinin daha kardiyak tutulumu gerilemiştir (Tablo 42).

Tablo 42. Yatışının 7-10. gününde yapılan EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması

EKO Bulguları			Servis	Yoğun bakım
7-10. günlerde EKO tutulum özelliği	EKO yapılamayan	n (%)	4 (%100)	0 (%0)
	Normal	n (%)	23 (%65.7)	12 (%34.3)
	Kapak yetmezliği	n (%)	5 (%50)	5 (%50)
	Perikardiyal efüzyon	n (%)	1 (%33.3)	2 (%66.7)
	Sistolik disfonksiyon + Kapak yetmezliği	n (%)	0 (%0)	1 (%100)
	Kapak yetmezliği + Koroner tutulum	n (%)	2 (%100)	0 (%0)
	Kapak yetmezliği+ Perikardiyal efüzyon	n (%)	0 (%0)	1 (%100)

EKO, ekokardiyografi

Tablo 43'te ise takip edilen hastaların diğer aylardaki EKO bulgularının yatış yerine göre karşılaştırılması sunulmuştur. 1. ayın sonunda 43 hastanın normal EKO bulgularına sahip olduğu, kapak yetmezliği olan hasta sayısının 10'dan 5'e düştüğü ve böylelikle tedaviyle beraber 1 ayın sonunda hastaların çoğunda kardiyak açıdan iyileşme olduğu görülmüştür. 1 yılın sonunda sadece 1 hastada (%1.8) kapak yetmezliğinin devam ettiği görüldü. Hastaların 3. aydaki, 6. aydaki, 9. aydaki ve 1. yıldaki EKO'ları incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunda EKO bulgularının normal olduğu görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 43. 1, 3, 6 ve 12. aylarda yapılan EKO bulgularının yatış yerlerine göre karşılaştırılması

EKO Bulguları			Yatış yeri		p
			Servis	Yoğun bakım	
1.ayda EKO tutulum özelliği	EKO yapılamayan	n (%)	2 (%33.3)	4 (%66.7)	0.088
	Normal	n (%)	30 (%69.8)	13 (%30.2)	
	Kapak yetmezliği	n (%)	2 (%33.3)	4 (%66.7)	
	Koroner tutulum	n (%)	1 (%100)	0 (%0)	
3.ayda EKO tutulum özelliği	EKO yapılamayan	n (%)	5 (%45.5)	6 (%54.5)	0.394
	Normal	n (%)	29 (%67.4)	14 (%32.6)	
	Kapak yetmezliği	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	
6.ayda EKO tutulum özelliği	EKO yapılamayan	n (%)	11 (%61.1)	7 (%38.9)	1.000
	Normal	n (%)	23 (%63.9)	13 (%36.1)	
	Kapak yetmezliği	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	
9.ayda EKO tutulum özelliği	EKO yapılamayan	n (%)	20 (%62.5)	12 (%37.5)	1.000
	Normal	n (%)	14 (%60.9)	9 (%39.1)	
	Kapak yetmezliği	n (%)	1 (%100)	0 (%0)	
12.ayda EKO tutulum özelliği	EKO yapılamayan	n (%)	24 (%63.2)	14 (%36.8)	0.858
	Normal	n (%)	10 (%58.8)	7 (%41.2)	
	Kapak yetmezliği	n (%)	1 (%100)	0 (%0)	

EKO, ekokardiyografi

5. TARTIŞMA

MIS-C, birden çok organ sistemini tutabilen hiperinflamasyonla karakterize bir hastalıktır ve klinik seyri ve tutulan sisteme ait laboratuvar bulguları hastadan hastaya değişiklik gösterebilmektedir. Hastalar KH ile benzer klinik bulgular ile başvurabilmektedir. Kardiyak tutulumun görüldüğü ağır vakalarda şok tablosu, inotrop ve yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm görülebilmektedir.

Bizim çalışmamızda çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen MIS-C hastalığında çocuklardaki başvuru anındaki klinik bulgular, EKG, EKO bulguları, laboratuvar parametreleri ve uygulanan tedaviler retrospektif olarak incelenmiş olup hastaların izleminde EKO bulgularındaki değişimler, hastalığın şiddeti ile EKO bulguları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

MIS-C tanısı alan çocuk hastalar yaş ve cinsiyet açısından incelendiğinde 56 hastanın 18'i kız (%32.1), 38'i erkek (%67.9) olup ortalama yaş 8.5 ± 4 yıl olarak saptanmıştır. Kliniğimizde takip edilen hastalardan en küçüğü 1 yaş, en büyüğü ise 17 yaşındaydı. Çiftdoğan ve ark.'nın yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada da MIS-C tanılı 101 hastanın medyan yaşı 7 yıl ve %50.5'i erkek olarak bildirilmiştir (60). Haslak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da hastaların ortalama yaşı 8.2 yıldır ve hastaların %68'i erkek cinsiyetteydi (52). Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer olarak erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (47,106,110). MIS-C'nin gebelik sürecinde COVID-19 hastalığı geçiren veya teması olan annelerden bebeğe geçen antikorlar sebebi ile yenidoğan döneminde de görüldüğünün raporlandığı çalışmalar da mevcuttur (133,134). Dolayısıyla MIS-C hastalığı yenidoğan dönemi de dahil tüm çocukluk yaş gruplarında görülebilmektedir.

Çalışmamızda MIS-C hastalığının mevsimsel özellikleri değerlendirildiğinde hastaneye başvurunun en çok eylül ayında olduğu görülmüştür (%19.6). MIS-C'nin mevsimsel özelliklerini değerlendiren çalışma sayısı sınırlı olmakla beraber 2020 yılında Libya'da yapılan bir çalışmada MIS-C'nin yaz aylarında daha fazla olduğu rapor edilmiştir (135). Ülkemizde 2022 yılında yapılan bir çalışmada MIS-C tanısı alan 63 hastanın hastane başvurularının mevsimsel özelliklerine bakıldığı zaman 6 hastanın (%9.5) sonbahar, 13 hastanın (%20.6) kış, 20 hastanın (%31.8) ilkbahar, 24 hastanın (%38.1) ise yaz mevsiminde başvurduğunu tespit edilmiştir (136). Bu bilgiler ışığında MIS-C' nin daha sıklıkla yaz aylarında görülebileceği öngörülebilir fakat bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

MIS-C tanısı alan hastaların hastanedeki yatış süreleri değerlendirildiğinde literatürdeki çalışmalarda hastanede yatış sürelerinin 6-10 gün arasında olduğu rapor edilmiştir (47,137–140). Kaushik ve ark.'nın çalışmasında benzer olarak medyan hastanede kalış süresi 7.8 gündü

(137). Sözeri ve ark.'nın prospektif, gözlemsel MIS-C çalışmasında, vakaların hastanede kalış süresi ortalama 11.8 gün olarak bildirilmiştir (141). Çalışmamızda da hastane yatış süresinin ortalama 6.7 gün olduğu, yoğun bakım yatış süresinin 3.8 gün olduğu görülmüştür. Bu süre literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir

MIS-C tanısı alan hastalar çoğunlukla sağlıklı olan çocuklardan oluşsa da astım, obezite gibi komorbid durumların değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (83). Kaushik ve ark.'nın yaptığı çalışmada 33 hastanın 4'ünün (%12) obez, 2'sinin (%6) fazla kilolu olduğu bildirilmiştir (137). Torres ve ark.'nın MIS-C tanısı alan 27 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların 4'ünde aşırı kilo veya obezite, 1'inde primer immün yetmezlik, 1'inde astım ve 1 hastada prematüre doğum öyküsünün mevcut olduğu görülmüştür (142). Ülkemizde 614 hasta ile yapılan MIS-C çalışmasında da hastaların %11.8'inde altta yatan ek hastalık olduğu raporlanmıştır (51).

MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben ateş, gastrointestinal tutulum, mukokutanöz tutulum, kardiyak tutulum ve daha az sıklıkla nörolojik semptomlarla seyreden, birden fazla organ sisteminde etkilenme görülen bir multisistemik hastalıktır. MIS-C tanılı hastaların hastaneye başvuru sebepleri değerlendirildiğinde en sık semptomun ateş olduğu, bu ateşin diğer enfeksiyon hastalıklarına göre daha uzun ve daha yüksek derecelerde olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada olguların tümünde başvuru şikayeti olarak 3 gün veya daha uzun süren 38°C ve üzeri ateş öyküsü mevcuttu (143). Hindistan'da yapılan bir çalışmada yoğun bakımda izlenen MIS-C hastaları değerlendirilmiş olup bu hastaların tamamında ateş, %76'sında kusma-karın ağrısı, %33'ünde döküntü, %23'ünde nefes darlığı, %42'sinde ise konjonktivit olduğu bildirilmiştir (144). İspanya'da yoğun bakım ihtiyacı olan MIS-C hastalarının incelendiği çok merkezli bir çalışmada, hastaların hastaneye başvurularının %95.6'sında ateş, %66.7'sinde ishal, %71.1'inde kusma, %90.9'unda karın ağrısı, %68.9'unda döküntü, %26.7'sinde öksürük, %13.3'ünde nefes darlığı saptanmıştır (145). Kaushik ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yoğun bakımda takip edilen MIS-C tanılı hastaların %93'ünde ateş, %36'sında konjonktivit, %63'ünde karın ağrısı, %48'inde ishal, %33'ünde nefes darlığı, %63'ünde dolaşım yetmezliği bulgusu olduğu raporlanmıştır (137). Toplamda 1080 MIS-C hastasının incelendiği, 648'inin yoğun bakımda takip edildiği ABD'de yapılan çalışmada yattığı günden itibaren yoğun bakım şartlarında izlenen hastaların %31'inde öksürük, %34'ünde nefes darlığı %66'sında karın ağrısı, %66'sında kusma, %56'sında ishal, %53'ünde döküntü, %52'sinde konjonktivit saptanmıştır (146). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan MIS-C hastalarının %96.7'sinde yüksek ateş ve sonrasında sırasıyla karın ağrısı (%76.9), nefes darlığı (%65.4), öksürük (%61.5), dolaşım yetmezliği bulguları (%61.5), döküntü (%57.7), konjonktivit (%50), kusma (%50) ve ishal (%42.3) şikayetlerinin olduğu bildirilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ise hastaneye başvuru

anındaki klinik bulgular incelendiğinde hastaların hepsinde ateş gözlemlendiği sonrasında halsizlik, karın ağrısı, kusma, ishal, döküntü, çilek dili, boğaz ağrısı, konjonktivit, baş ağrısı, miyalji olduğu; daha az sıklıkla konfüzyon, ödem, takipne, retraksiyon geliştiği saptanmıştır. Nörolojik ve solunumsal bulguları olan hastaların daha çok yoğun bakımda takip edildiği görüldü. Literatürle benzer olarak ateş sonrası en sık semptomun gastrointestinal semptomlar olduğu görülmüştür. Bir çalışmada karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgularının yanında hepatomegali, splenomegali, safra kesesi duvar kalınlaşması, barsak duvar kalınlaşması, terminal ileit/kolit, pankreatit bulguları ile başvuran hastalar da bildirilmiştir (83). 17 MIS-C hastasından oluşan küçük bir kohort çalışmasında da %53 oranında akut pankreatit tablosu ile başvuru bildirilmiştir (148).

Yapılan çalışmalarda en yaygın görülen kardiyak tutulumun akut miyokardiyal disfonksiyon (hafif veya orta derecede azalmış EF) olduğu ayrıca kalp kapak disfonksiyonu, koroner arter dilatasyonu/anevrizması, perikardiyal efüzyon, ritm bozuklukları ve elektriksel iletim anormallikleri görülebildiği bildirilmiştir (68,83). Valverde ve ark.'nın 17 Avrupa ülkesinden toplam 286 çocuğu dâhil ettiği çalışmada hastaların yarısından fazlasında sol ventrikül EF'sinde azalma olduğu görülmüştür (70) Şen ve ark.'nın MIS-C tanılı 45 hasta ile yaptığı retrospektif, tek merkezli çalışmada ise en sık görülen kardiyovasküler tutulum mitral yetersizlik olduğu ayrıca hastalarda diğer bulgular ise sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve koroner arter tutulumu geliştiği bildirilmiştir (149).

Pereira ve arkadaşlarının şiddetli klinik ve yüksek mortalite ile seyreden COVID-19 ile MIS-C hastalarını karşılaştırdıkları, COVID-19 hastalarının %60'ının yüksek mortalite riski olan, tümünün yoğun bakımda izlendiği bir çalışmada, kardiyak tutulum MIS-C grubunda COVID-19'a kıyasla daha fazla görülmüştür (%100'karşı %2) (150). Ülkemizde yapılan 47 COVID-19 ve 26 MIS-C hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 grubunun %21.3'ünde, MIS-C hastalarının %34.6'sında ekokardiyografide sol ventrikül sistolik disfonksiyon saptanmıştır. Aynı çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan MIS-C grubunda kapak yetmezliği görülme oranı %26.9 olarak saptanırken, perikardiyal efüzyon gözlenmemiştir (169).

İspanya'da MIS-C hastalarının incelendiği çok merkezli bir yoğun bakım çalışmasında hastalarının %48.9'unda sistolik disfonksiyon saptanmıştır (168). ABD'de 1080 MIS-C hastasının tarandığı, 648'inin yoğun bakımda takip edildiği bir çalışmada; yoğun bakımda izlenen hastaların %41'inde sistolik disfonksiyon saptanmıştır (146). Bizim çalışmamızda ise toplamda 56 MIS-C tanılı hastanın 35'i serviste, 21'i yoğun bakımda takip edilmiştir. Serviste izlenen 16 hasta ile yoğun bakımda takip edilen 16 hastada EKO'da kardiyak etkilenme saptanmıştır (tüm hastaların %57.1'inde). Kardiyak tutulumu olan hastalardan EF'si düşük olanların daha çok yoğun bakımda izlendiği gözlemlendi. EKO'da görülen en sık

kardiyovasküler bulgular sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kalp kapak yetmezlikleri (aort, mitral ve triküspit yetmezlik) koroner arterlerde perivasküler ekojenite artışı ve tapering kaybı/ ektazi ve perikardiyal efüzyondur. Bu tutulumların beraber görülebildiği de yapılan EKO'larda gösterilmiştir.

Verdoni ve ark. tarafından 10 hasta ile yapılan çalışmada 4 (%40) hastada mitral yetmezlik, 4 (%40) hastada perikardiyal efüzyon saptandığı bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda da benzer olarak 22 hastada kalp kapak yetmezliği (aort, mitral veya triküspit) (%39.2) ve 2 hastanın takibinde perikardiyal efüzyon (%3.6) görüldü.

MIS-C hastalarında değişen oranlarda bildirilen koroner arter tutulumu hastalığın önemli kardiyak bulgularından birisidir. Matsubara ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %46'sında mitral yetmezlik, %32'sinde perikardiyal efüzyon saptandığı; bununla beraber MIS-C hastalarının çoğunda koroner arterlerin korunduğu bildirilmiştir (152). Belhadjer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise farklı olarak hastaların %8.5'inde perikardiyal efüzyon, %17'sinde koroner arterlerde dilatasyon görüldüğü bildirilmiştir (153). Dufort ve ark.'nın yaptığı MIS-C tanısı ile takip edilen 93 hastanın ekokardiyografi verisinin incelendiği bir çalışmada koroner arter anevrizması %9 oranında rapor edilmiştir (47). Whittaker ve ark. (58) tarafından yapılan bir vaka serisinde koroner arter tutulumu (dilatasyon veya anevrizma) %14 olarak rapor edilirken Feldstein ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %8'inde koroner arter anevrizması bildirmiştir (9). Toubiana ve ark. (154)'nın yaptığı çalışmada ise hastaların %24'ünde koroner arterlerde dilatasyon saptandığı ancak hiçbir hastada koroner arter anevrizmasının olmadığı bildirilmiştir. Görüldüğü üzere bazı çalışmalarda dilatasyon ve anevrizmanın ayrıca belirtilmemiş olması karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir. Bizim çalışmamızda ise koroner arter tutulumu 56 hastanın 8'inde (%14.3) görülmüş olup bunlar koroner arterlerde perivasküler ekojenite artışı ve tapering kaybı/ ektazi olarak EKO raporlarına not edilmiştir ve koroner arter anevrizması görülmemiştir.

Felsenstein ve ark.'nın yaptığı 27 KH ve 34 MIS-C hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk sekiz hafta içerisindeki koroner arter dilatasyonu (Z-skor>2) KH grubunda %22.2, MIS-C grubunda %38.2 saptanmıştır. En az iki ay sonra yapılan kontrol EKO görüntülemelerinde KH grubunda bu oran değişmezken MIS-C grubunda sadece bir hastada dilatasyonun devam ettiği gösterilmiştir (155). Benzer bir sonuç 24 MIS-C ve 15 KH tanılı hastanın yer aldığı bir çalışmada da tespit edilmiş olup çalışmada MIS-C grubunda hastaların %41.7'sinde ve KH grubundaki hastaların %46.7'sinde koroner arter tutulumu olduğu görülmüştür. MIS-C grubunda bir hasta hariç tüm hastalarda IVIG ve steroid tedavisi sonrası koroner arter tutulum bulguları düzelirken KH grubunda ortalama 46 gün sonra yapılan değerlendirmede 3 hastada (%20) düzelme görülmemiştir. MIS-C grubunda IVIG ve steroid tedavisi sonrası ateş, konjonktival hiperemi ve koroner arter tutulumu devam eden bir hastaya

infliksımab tedavisi uygulandığı ve ardından hızlı bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Araştırmacılar MIS-C hastalarında uygulanan daha yoğun immün modölatör tedavinin koroner arter tutulumu üzerinde daha etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (156).

Kaushik ve ark. (137) tarafından MIS-C tanıılı yoğun bakımda yatan hastaların kardiyak bulgularının değerlendirildiği çalışmada hastaların %12'sinde EF'nin %30'un altında, %53'ünde %30-50 arası, %34'ünde %50'in üzerinde olduğu görölmüş olup hastaların %95'inin sol ventrikül fonksiyonlarının taburculuk öncesi düzeldiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların ortalama EF'si %60.6 olduğu görölmüş olup; %7.1'inde %45 ve altında, %17.9'unda %45-54 olduğu, %19.6'sında %55-59 olduğu ve %55.4'ünde %60 ve üzerinde olduğu saptandı. Hastaların yatış yerlerine göre kardiyak tutulumları incelendiğinde EF'si %45 ve altında olan hastaların %75'inin yoğun bakımda takip edildiği göröldü. EKO tutulumu olmayan hastaların EF'leri ortalama %67.3 bulunurken, yoğun bakımda izlenen hastaların EF'leri %55.9 saptandı. Bu hastaların %90'ının sol ventrikül sistolik fonksiyonunun taburculuk öncesinde ya da en geç 1. ay kontrolünde düzeldiği göröldü. Çalışmamızda tüm hastaların kardiyak açıdan uzun süreli izlemi yapılmıştır. EKO'da MIS-C' ye bağlı kardiyak tutulumu olan 32 hastadan serviste izlenenlerden birinde birinci yılın sonunda EKO'da eser aort kapak yetmezliğinin devam ettiği, yoğun bakımda takip edilen 16 hastadan ise altıncı aydan sonra kardiyak tutulumun olmadığı göröldü.

MIS-C tanısı ile hastanede takip edilen hastalarda kardiyak etkilenmenin belirlenebilmesi için EKO ile beraber EKG takibi de yapılmalıdır. 346 COVID-19 ve 304 MIS-C hastasının değerlendirildiği çalışmada MIS-C hastası olup kardiyak tutulumu olan 258 hastanın 53'ünde (%17.4) anormal EKG bulguları (repolarizasyon anormallikleri/ST segment değişiklikleri, ventriküler hipertrofi, QTc uzaması, dal blokları, ritim anormalliği, erken atriyal ve ventriküler vurular) bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda ise başvuru anındaki EKG bulguları değerlendirildi. Hastaların çoğunluğunun EKG bulgularının normal olmakla beraber sinüs taşikardisi, ST değişikliği ve voltaj supresyonu olan hastaların mevcut olduğu görölmüşür.

MIS-C hastalarında tromboembolik komplikasyonların sıklığının arttığı bildirilmiştir (158). Ülkemizde yapılan bir çalışmada olguların %46.8'inde üst sınırın 5 katından daha yüksek D-dimer seviyeleri bildirilmiştir (143). Çalışmamıza dahil olan hastalarda tromboembolik komplikasyon ya da kanama görölmedi. Hematolojik sistem bulgusu olarak D-dimer yüksekliği ve trombositopeni göröldü. Diğer hematolojik bulgular ise PT veya aPTT yüksekliği, INR yüksekliği idi. Hastalarımızda tromboembolik komplikasyon görölmemesinin en önemli sebebinin erken dönemde başlanan profilaktik veya tedavi dozunda antikoagölün tedavisinin olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda DMAH tedavisi verilmeyen hastaların D-dimer değerlerininin düşük olduğu göröldü. Antikoagölün tedavi uygulanan hastalarda

taburculuk öncesi trombosit sayısı ve D-dimer değerleri görüldü, aktif kanama bulgusu ya da riskinin olmadığı doğrulanıp aspirin tedavisine geçildi. Taburculuk sonrası 6-8 hafta boyunca aspirin tedavisine devam edildi.

COVID-19 ile ilişkili MIS-C'nin görüntüleme bulguları, çeşitli sistemlerde yer alan inflamatuvar sürece bağlı olarak farklılık göstermektedir. Sınırlı sayıda çalışma, gözlenen radyolojik bulguların spesifik olmadığını ve tanı kriteri olarak kullanılamayacağını göstermiştir. Akciğer grafisinde gözlenen havayolu inflamasyonuna bağlı gelişen perihiler çıkıntı ve peribronşiyal kalınlaşma en sık görülen radyolojik bulgu olarak bildirilmiştir (159,160). Rostad ve ark.'nın (161) yaptığı COVID-19 ve MIS-C hastalarının radyografi görüntülerinin karşılaştırıldığı çalışmada, MIS-C hastalarının %82'sinde plevral efüzyon, %73'ünde pulmoner konsolidasyon, %91'inde buzlu cam opasitesi görülmüş, ayrıca MIS-C tanılı çocuk hastalarda plevral efüzyon ve pulmoner opaklaşma gelişme riski COVID-19'lu hastalara kıyasla daha fazla bulunmuştur. Blumfield ve ark.'nın (162) MIS-C hastalarındaki görüntüleme bulgularını değerlendirdiği çalışmada, hastaların akciğer grafileri veya toraks BT'lerinde ARDS ile uyumlu buzlu cam dansitesi, pnömoni ile uyumlu asimetrik parankim konsolidasyonları, plevral efüzyon, kardiyojenik pulmoner ödem, kompresif atelektazi ve pulmoner emboliyi içeren görüntüleme bulguları rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise MIS-C tanılı hastaların hastaneye başvurusundaki solunumsal semptomları incelenmiş olup radyolojik görüntüleri değerlendirmeye alınmamıştır. Bu hastaların %12.5'inde takipne, %7.1'inde retraksiyon görülmüştür.

MIS-C immün sistemin anormal ve şiddetli yanıtı sonucunda gelişmektedir. İnflamatuvar mediyatörlerin yoğun salınımı ile meydana gelen bir hiperinflamasyon ile karakterizedir ve bu sebeple inflamatuvar belirteçlerde yükseklikler görülmektedir (163). MIS-C tanısı olup kardiyak ve hematolojik sistem tutulumu olan hastalarda kardiyak belirteçlerde ve koagülasyon parametrelerinde yükseklikler görülebilmektedir (138,164). Bazı çalışmalar kardiyovasküler sistem bulguları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Kavurt ve ark.'nın yaptığı çalışmada; sol ventrikül EF azalmış olan hastalarda, kardiyak belirteçlerinde (troponin-I ve NT-proBNP) ve bazı akut faz reaktanlarında (prokalsitonin, ferritin) anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır (101). Başka kesitsel bir çalışmada ise; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile başvuran hastalarda lenfopeni ve trombositopeni olduğu, NT- pro-BNP, troponin-I, D-dimer seviyelerinin ise yüksek bulunduğu bildirilmiştir (100). Çalışmamızda hastaların EF değerleri ile prokalsitonin, BNP, troponin düzeyleri ve yoğun bakım ihtiyacı arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızda troponin düzeyinin ise her iki grupta da yüksek olduğu fakat yoğun bakım hastalarında servis hastalarına kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Bizim hastalarımızda MIS-C hastaları ile COVID-19 hastaları kıyaslanmamış olmakla beraber Peraire ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmanın MIS-C grubunda, COVID-19 grubundaki hastalara kıyasla troponin düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (150). Bu çalışmaların aksine COVID-19 ve MIS-C hastalarında troponin düzeylerinin benzer olduğunu bildiren çalışmaların da mevcut olduğu bildirilmiştir (165,166)

Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtının olması MIS-C hastalığının tanı kriterleri arasındadır. Tüm hastalarda antikor pozitifliğinin olmayabileceği (%77-90 pozitif) birçok çalışmada bildirilmiştir (51,52,58,137). Ülkemizde Konya ilinde yapılan bir çalışmada 63 hastanın 54'ünde (%85.7) pozitif SARS-CoV-2 Ig saptanmıştır (136). Başka bir çalışmada da 32 MIS-C tanısı ile takibe alınan hastalarda %93.7 oranında antikor pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise benzer olarak başvuru anında bakılan SARS-CoV-2 total antikor 56 hastanın 54'ünde (%96.4) pozitif görülmüştür. Tüm hastalarda bakılan COVID-19 PCR testi negatif olarak sonuçlanmıştır.

MIS-C tedavisindeki amacımız şok gibi yaşamı tehdit edebilen komplikasyonları kontrol altında tutmak, tutulan organ ya da sistem hasarının ilerlemesini durdurmak, inflamasyonu baskılamak ve sonuç olarak da mortalite ile morbiditeyi azaltmaktır. Bu amaçla hastalara uygulanan tedaviler; destek tedavileri, antibiyotikler, antikoagülanlar, IVIG, kortikosteroidler ve biyolojik ajanlardır (8,167). İmmunmodülatör olarak özellikle IVIG ve sistemik glukokortikosteroidler, diğer çalışmalara benzer şekilde MIS-C hastalarımızın tedavisinde kullandığımız ana ilaçlardır (9,47,151). Güncel kılavuza göre; IVIG ve glukokortikoidler ile yapılan ikili tedavi, hastaların çoğu için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (8). Bizim çalışmamızda bir hastanın hafif MIS-C olması sebebiyle tedavi almadığı, geri kalan 55 hastanın (%98.2) kılavuza göre tedavi aldığı görüldü. Hastaların %64.3'üne yüksek doz steroid tedavisi, %96.4'üne metilprednizolon tedavisi, %94.6'sına ise IVIG tedavisi uygulandı. Dirençli hastalığı olan MIS-C hastalarında ikinci bir IVIG dozu önerilmemektedir. Bu hastalarda yüksek doz glukokortikoidler, anakinra veya infliximab ile kuvvetlendirilmiş tedavi önerilmektedir (8). Bizim çalışmamızda da benzer olarak orta-ağır MIS-C olan hastalarda IVIG tedavisi ile beraber yüksek doz steroid tedavisi uygulandı.

Sıvı tedavisine dirençli şok kliniği ile yoğun bakımda takibi yapılan hastalara, adrenalin ve noradrenalin gibi vazopressör ve inotrop tedaviler önerilirken, önemli sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda ek olarak milrinon, dopamin ve diüretikler kullanılmaktadır. Fulminan hastalık vakalarında ECMO veya ventriküler destek cihazı ile mekanik hemodinamik destek gerekebileceği de belirtilmektedir (98). Çalışmamızda hastaların %30.4'ünde inotrop ihtiyacı gelişti. İnotrop tedavisi alanların %70.5 inde adrenalin, %64.7'sinde milrinon, %5.8'inde noradrenalin, %11.7 sinde dopamin tedavileri aldıkları görülmüştür. Hastalardan bir tanesinin üçlü inotrop (adrenalin, milrinon ve dopamin) ihtiyacı olurken, 8 tanesinin ikili inotrop ihtiyacı olmuştur. İzlemde ölen hasta olmadı.

MIS-C tedavisinde ampirik antibiyotik başlanması gerektiğine dair öneri bulunmamakla birlikte MIS-C'nin belirti ve bulgularının sepsis, toksik şok sendromu, miyokardit, apandisit veya menenjit gibi hastalıklarla benzerlik gösterebilmesi sebebiyle bu hastalıkların göz önünde bulundurulması, değerlendirilmesi ve gerekirse ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önerilmektedir (168).

Sonuç olarak, çalışmamızda MIS-C tanılı hastaların sosyodemografik, klinik, laboratuvar, EKO ve EKG bulguları ile aldıkları tedavileri kapsamlı bir şekilde değerlendirdik. MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra gelişen ve geniş yelpazede klinik bulguları olan hiperinflamatuvar bir hastalıktır. MIS-C tanısı alan hastaların kardiyak tutulumu geniş bir yelpazeye sahip olmakla beraber ventrikül disfonksiyonu, kapak yetmezliği, miyokardit, perikardit/perikardiyal effüzyon, koroner arter dilatasyonu/anevrizması, aritmi, elektriksel iletim anormallikleri, tromboembolik komplikasyonlar ve pankardit, kalp yetmezliği ve şok olarak karşımıza çıkabilir. EKG ve ekokardiyografide saptanan kardiyak tutulum hastalığın şiddeti, morbidite ve mortalitesi hakkında fikir verebilir. Erken tanı ve etkin tedavi kardiyak tutulumla ilgili gelişebilecek komplikasyonları azaltacaktır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların MIS-C'nin farkındalığını ve klinik, tanı ve tedavi özellikleri açısından bilinirliğini artırarak klinisyenlere katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 2021 – Nisan 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Çocuk Pandemi servisi ve Çocuk Yoğun bakım Ünitesi'nde MIS-C tanısı ile izlenen 1 ay-18 yaş arasındaki 56 çocuk olgunun dosyaları ve epikriz formları geriye dönük incelenip demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, EKO bulguları ve tedavi analizleri tarandı ve şu sonuçlara ulaştık:

1. Olguların 18'i kız (%32.1), 38'i erkekti (%67.9).
2. Olguların yaş ortalaması 8.5 ± 4.0 yıl idi.
3. En çok başvuru serviste yatan hastalarda eylül ayında; yoğun bakımda yatanlarda ise aralık ayında olduğu gözlemlendi.
4. Olguların 21'i (%37.5) yoğun bakımda izlenirken 35'i (%62.5) serviste takip edildi.
5. Hastaların yatış süreleri incelendiğinde servis yatışının ortalama 6.7 ± 2.4 gün olduğu, yoğun bakım yatış süresinin 3.8 ± 1.6 olduğu, izlem süresinin ise ortalama 7.1 ± 4.2 ay olduğu gözlemlendi.
6. Klinik bulgular incelendiğinde ise hastaların hepsinde ateş gözlemlenmiştir.
7. Hastaların %85.7'sinde halsizlik, %33.9 unda boğaz ağrısı, %26.8 inde miyalji, %28.6'sında lenfadenopati görüldü.
8. Gastrointestinal bulgular, %69.6'sında karın ağrısı, %51.8'inde kusma, %26.8'inde ishal idi.
9. Mukokütanöz bulgular, %57.1'inde döküntü, %41.1'inde çilek dil, %48.2'sinde konjonktivit %12.5'inde ödem idi.
10. Solunumsal bulgular, %12.5'inde takipne, %7.1'inde retraksiyon idi.
11. Nörolojik bulgular, %8.9'unda konfüzyon, %21.4'ünde letarji, %19.6'sında baş ağrısı idi.
12. Olguların hepsinin COVID-19 PCR testi negatif sonuçlanmıştır.
13. Hem servis hem yoğun bakımda yatan hastalarda CRP, sedimentasyon hızı, prokalsitonin, IL-6 yüksekliği, ferritin artışı görüldü.
14. Yoğun bakımda yatan hastaların BNP düzeyleri serviste yatan hastalara göre daha yüksek görülmüş olup gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.
15. BNP ve troponin düzeyi arttıkça EF' nin azaldığı; ilişkinin orta düzeyde olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlenmiştir.
16. EKO'sunda kapak tutulumu olanların prokalsitonin düzeyi tutulum olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

17. Yoğun bakımda yatan hastaların tansiyon değerleri serviste yatan hastalara göre daha düşük ölçülmüş olup gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
18. Hastaların EKO bulguları incelendiğinde EF ortalama %60.6 olduğu görüldü.
19. Hastaların %7.1'inde EF %45 ve altında, %17.9'unda EF %46-54, %19.6'sında EF %55-59 ve %55.4'ünde EF %60 ve üzeriydi.
20. EKO'da görülen en sık kardiyovasküler bulgu sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (%37.5) ve kapak yetmezlikleri (%39.2) ile beraber koroner arterlerde perivasküler ekojenite artışı ve tapering kaybı/ ektazi (%10.3) ve perikardiyal efüzyon (%1.8)'du. Bu tutulumların beraber görülebildiği de yapılan EKO'larda gösterildi.
21. Hastaların 5'inde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (%8.9), 8'inde kapak yetmezliği (%14.3), 2'sinde koroner arter tutulumu (%3.6) görülmüştür.
22. Hastaların 10'unda (%17.9) sistolik disfonksiyon ve kalp kapak yetmezliği beraber görülürken toplamda 2 hastada (%3.6) sistolik disfonksiyon, kapak yetmezliği ve koroner tutulum birlikte görülmüştür.
23. EKO'da kardiyak etkilenmesi olmayan hastalarda EF değeri daha yüksek iken EF'si en düşük olan grup ise sistolik disfonksiyonu, kalp kapak yetmezliği ve koroner tutulumun beraber olduğu gruptu.
24. EKO tutulumu gösteren hastaların %50'si serviste, %50'si yoğun bakımda takip edildi. Hastalardan %45 ve altında EF'si olanların %75'inin yoğun bakımda takip edildiği gözlemlenmiştir.
25. Ağır kliniğe sahip olup yoğunbakımda yer olmaması sebebiyle serviste inotrop tedavisi alan hastalar mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise karşılaştırmalar yoğunbakım ve servis yatışları arasında yapıldı. Bu sebeple istatistiksel olarak anlamlılıkta farklı sonuçlar elde ettik. Hastaların hafif-orta ve ağır klinik olarak karşılaştırılması ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir.
26. Hastaların çoğunluğunda EKG bulgusu sinüs ritmi olmakla beraber sinüs taşikardisi, ST-T değişikliği ve voltaj supresyonu olan hastalar mevcuttu.
27. Bir kişi hariç 55 hastaya tedavi verildi. Hastaların %94.6'sına IVIG tedavisi %64.3'üne pulse steroid tedavisi, %96.4'üne steroid tedavisi, %92.9'una DMAH tedavisi, %71.4'üne aspirin tedavisi ve %30.4'üne ise inotrop tedavisi verildi.
28. İnotrop desteği alan hastaların EF'si almayan hastalara göre daha düşük görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir.
29. D-dimer düzeyine bakılarak hastaların 38'i kombine tedavi (DMAH+aspirin), 2'si sadece aspirin, 14'ü ise sadece DMAH tedavisi aldı.

7. KAYNAKLAR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239.
2. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. New England Journal of Medicine. 2020 Jul 23;383(4):393–5.
5. Tolunay O, Çelik Ü, Arslan CDS, Orgun A, Demir H, Demir O, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: A Case Series Experience in a Tertiary Care Hospital of Southern Turkey. J Trop Pediatr [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Oct 20];67(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34028528/>
6. Zeynep Başar E, Üniversitesi K, Fakültesi T, Kardiyoloji Ç, Dalı B, Kocaeli T, et al. ÇOCUKLARDA COVID-19'A İKİNCİL GELİŞEN MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUAR SENDROM MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN SECONDARY TO COVID-19 [Internet]. Vol. 4. 2021. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/actamednicomedia>
7. Ekemen Keleş Y, Yılmaz Çiftdoğan D. Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom. Çocuk Dergisi / Journal of Child. 2021 May 17;21(1):74–82.
8. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and

- Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 11];74(4):1–20. Available from: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42062>
9. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
 10. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022 May 22;22(5):53–60.
 11. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=MISC&source=search_result&selectedTitle=2%7E76&usage_type=default&display_rank=2
 12. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 13. Levin M, Schneider J, Marconi VC, Morris SB, Belay E. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020 [cited 2024 Sep 24]; Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/88369>
 14. Tyrrell DAJ, Myint SH. Coronaviruses. 1996.
 15. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019 Mar 2;11(3).
 16. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
 17. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3).

18. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
19. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2024.
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82.
21. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020 May 14;181(4):894-904.e9.
22. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:317.
23. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc*. 2021 Jan 1;84(1):3–8.
24. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020 Apr;8(2).
25. Cantarutti N, Battista V, Adorisio R, Cicienia M, Campanello C, Listo E, et al. Cardiac Manifestations in Children with SARS-COV-2 Infection: 1-Year Pediatric Multicenter Experience. *Children (Basel)*. 2021 Aug 23;8(8).
26. Fremed MA, Lytrivi ID, Liberman L, Anderson BR, Barry OM, Choudhury TA, et al. Cardiac workup and monitoring in hospitalised children with COVID- 19. *Cardiol Young*. 2020 Jul;30(7):907–10.
27. Das BB, Sexon Tejtrel SK, Deshpande S, Shekerdemian LS. A Review of the Cardiac and Cardiovascular Effects of COVID-19 in Adults and Children. *Tex Heart Inst J*. 2021 Jul 1;48(3).
28. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):307–22.

29. Capucho ACM do V, Resende PLS, Mascarenhas DA, Silva CLMR da, Sawamura KSS, Menezes C da RB, et al. Cardiac manifestations in pediatric COVID-19. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e3001.
30. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
31. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar;20(2):124–7.
32. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020 Jun;17(6):701–9.
33. Tinker SC, Szablewski CM, Litvintseva AP, Drenzek C, Voccio GE, Hunter MA, et al. Point-of-Care Antigen Test for SARS-CoV-2 in Asymptomatic College Students. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(10):2662–5.
34. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565–74.
35. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, March-July 2020 [Internet]. Available from: www.cdc.gov/mis-c/hcp/.
36. Danışma B, Çalışması K. ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ.
37. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Feb 13;10(1):34–48.
38. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27;
39. ŞİMŞEK YAVUZ S, ÜNAL S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):611–9.

40. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine | FDA [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
41. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020 Sep;17(9):1425–33.
42. Smith C, Odd D, Harwood R, Ward J, Linney M, Clark M, et al. Deaths in children and young people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. *Nat Med*. 2022 Jan;28(1):185–92.
43. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):e12–3.
44. Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect*. 2020 Aug 28;148:e196.
45. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020 Jul 1;7(7).
46. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 20];38:51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891582/>
47. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2024 Jun 11];383(4):347–58. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021756>

48. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(22).
49. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020 Jul;24:100433.
50. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM, et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 May;6(5):303–12.
51. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, Dalgic Karabulut N, Emiroglu M, Bagci Z, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *Eur J Pediatr.* 2022 May 7;181(5):2031–43.
52. Haslak F, Barut K, Durak C, Aliyeva A, Yildiz M, Guliyeva V, et al. Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children. *Clin Rheumatol.* 2021 Oct 5;40(10):4167–78.
53. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr.* 2021 Jan;10(1):121–35.
54. Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygur PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. *Clin Rheumatol.* 2021 Aug 12;40(8):3227–37.
55. Schwartz M. MIS-C: post-infectious syndrome or persistent infection? *Lancet Infect Dis.* 2021 May;21(5):e116.
56. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study

- of seven paediatric cases. *British Journal of Dermatology*. 2020 Oct 5;183(4):729–37.
57. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Oct 1;23(11):168.
 58. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Jul 21;324(3):259–69.
 59. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074–80.
 60. Yilmaz Ciftcioglu D, Ekemen Keles Y, Karbuz A, Cetin BS, Elmas Bozdemir S, Kepenekli Kadayifci E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). *J Paediatr Child Health*. 2022 Jun;58(6):1069–78.
 61. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov;183(4):968-981.e7.
 62. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*. 2021 Aug;17(4):335–40.
 63. Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa MS, Kanamura CT, de Almeida Monteiro RA, Ferranti JF, et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EClinicalMedicine*. 2021 May;35:100850.
 64. Mayordomo-Colunga J, Vivanco-Allende A, López-Alonso I, López-Martínez C, Fernández-Vega I, Gil-Peña H, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein in Intestinal Cells of a Patient with Coronavirus Disease 2019 Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatr*. 2022 Apr;243:214-218.e5.

65. Constantin T, Pék T, Horváth Z, Garan D, Szabó AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Implications for long COVID. *Inflammopharmacology*. 2023 Oct;31(5):2221–36.
66. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr*. 2021 Feb;229:26-32.e2.
67. Uğur C, Mete UC, Ömeroğlu E. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome Due to SARS-CoV-2 Presenting With Acute Appendicitis Symptoms. *Cureus*. 2022 Feb;14(2):e22206.
68. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):78–88.
69. Mannarino S, Raso I, Garbin M, Ghidoni E, Corti C, Goletto S, et al. Cardiac dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An Italian single-center study. *Ital J Pediatr*. 2022 Feb 8;48(1):25.
70. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):21–32.
71. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. 2021 Jan;298(1):E1–10.
72. Chang J, Bulwa Z, Breit H, Cherian LJ, Connors JJ, Song SY, et al. Acute Large Vessel Ischemic Stroke in Patients With COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2022 Jan;126:104–7.
73. Schroder J, Lund MAV, Vejstrup N, Juul K, Nygaard U. Left ventricular thrombus in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Cardiol Young*. 2022 Jan;32(1):138–41.
74. Kavthekar SO, Pawar RS, Patil RR, P AU, Patil NB, Kurane AB. Intracardiac Thrombi and Pulmonary Thromboembolism in a Child with Multisystem

- Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Indian J Pediatr.* 2022 Jul;89(7):726.
75. Nelson MC, Mrosak J, Hashemi S, Manos C, Prahalad S, Varghese S, et al. Delayed Coronary Dilation with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *CASE (Phila).* 2022 Feb;6(1):31–5.
 76. Winant AJ, Blumfield E, Liszewski MC, Kurian J, Foust AM, Lee EY. Thoracic Imaging Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: What Radiologists Need to Know Now. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020 Aug;2(4):e200346.
 77. Flors L. Editorial Comment on “Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19)”. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Feb;216(2):518.
 78. Aly HH, Fouda EM, Kotby AA, Magdy SM, Rezk AR, Nasef MWA. COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting With New-Onset Type 1 Diabetes in Severe Ketoacidosis: A Case Series. *Diabetes Care.* 2022 Apr 1;45(4):983–9.
 79. Parappil P, Ghimire S, Saxena A, Mukherjee S, John BM, Sondhi V, et al. New-onset diabetic ketoacidosis with purpura fulminans in a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Infect Dis (Lond).* 2022 Jul;54(7):522–8.
 80. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, Pan D, Mudalige N, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med.* 2020 Dec;48(12):1809–18.
 81. Sudeep KC, Muthuvel R, Hussain N, Awasthi P, Angurana SK, Bansal A. Epididymo-Orchitis: A Rare Manifestation of MIS-C. *Indian J Pediatr.* 2022 Feb;89(2):209.
 82. Alrefaey Y, Alamoudi A, Johar R, Albar RF. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) With Hematological Manifestations: A Case Report. *Cureus.* 2022 Apr;14(4):e24035.
 83. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus

- pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health*. 2021 Apr;14(4):484–94.
84. Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021 Mar;23(2):119–29.
 85. Yuksel S, Demirkan NC, Comut E, Yilmaz M, Gurses D. Histopathological and Clinical Analysis of Skin Rashes in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Am J Dermatopathol*. 2022 Mar 1;44(3):183–9.
 86. Marzano AV, Cassano N, Moltrasio C, Verdoni L, Genovese G, Vena GA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. *Dermatology*. 2022;238(1):35–43.
 87. Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Lovett ME, Stulce C, et al. Prevalence and Risk Factors of Neurologic Manifestations in Hospitalized Children Diagnosed with Acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *Pediatr Neurol*. 2022 Mar;128:33–44.
 88. Mihai CM, Chisnoiu T, Cambrea CS, Frecus CE, Mihai L, Balasa AL, et al. Neurological manifestations found in children with multisystem inflammatory syndrome. *Exp Ther Med*. 2022 Apr;23(4):261.
 89. 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 Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1440–5.
 90. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 19;743:135567.
 91. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 Jun;57:101232.
 92. Lee K, Lee M, Park S, Kim J, Han Y, Cho K, et al. Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review.

93. Lee KH, Li H, Lee MH, Park SJ, Kim JS, Han YJ, et al. Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 May;26(9):3342–50.
94. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.
95. Danışma B, Çalışması K. ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ.
96. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific brief 15 May 2020 Background [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news->
97. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074–80.
98. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan A V., et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. Vol. 5, *The Lancet Child and Adolescent Health*. Elsevier B.V.; 2021. p. 133–41.
99. HANÇERLİ TÖRÜN S, YILMAZ ÇİFTDOĞAN D, KARA A. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3273–83.
100. Buonsenso D, Mariani F, Pierri L, Morello R, Yock-Corrales A, Del Aguila O, et al. Association between Coagulation Profile and Clinical Outcome in Children with SARS-CoV-2 Infection or MIS-C: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Children (Basel)*. 2022 Feb 17;9(2).
101. Başar EZ, Sönmez HE, Uzuner H, Karadenizli A, Güngör HS, Akgün G, et al. CXCL10/IP10 as a Biomarker Linking Multisystem Inflammatory Syndrome and Left Ventricular Dysfunction in Children with SARS-CoV-2. *J Clin Med*. 2022 Mar 4;11(5).
102. Kavurt AV, Bağrul D, Gül AEK, Özdemiroğlu N, Ece İ, Çetin İİ, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol*. 2022 Feb;43(2):413–25.

103. Akçay N, Topkarcı Z, Mementoğlu ME, Oğur M, Sofuoğlu Aİ, Boydağ Güvenç K, et al. New dermatological findings of MIS-C: Can mucocutaneous involvement be associated with Severe Disease Course? *Australas J Dermatol*. 2022 May;63(2):228–34.
104. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927–99.
105. Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr*. 2020 Sep;224:129–32.
106. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022 May;22(5):53–60.
107. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Oct 5;130(11):5942–50.
108. Aydın F, Çelikel E, Ekici Tekin Z, Coşkun S, Sezer M, Karagöl C, et al. Comparison of baseline laboratory findings of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis and multisystem inflammatory syndrome in children. *Int J Rheum Dis*. 2021 Apr;24(4):542–7.
109. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific brief 15 May 2020 Background [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news->
110. Parodi E, Carpino A, Franchitti E, Pruccoli G, Denina M, Paglierio F, et al. Detection of faecal SARS-CoV-2 RNA in a prospective cohort of children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Epidemiol Prev*. 2021;45(6):522–7.
111. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019–34.

112. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):11–22.
113. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):393–5.
114. Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2020 Dec 8;142(23):2282–4.
115. Danişma B, Çalışması K. ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ.
116. Deza Leon MP, Redzepe A, McGrath E, Abdel-Haq N, Shawaqfeh A, Sethuraman U, et al. COVID-19-Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Jul 13;9(3):407–8.
117. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2020 Jun 30;9(7).
118. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):e340–6.
119. Bowen A, Miller AD, Zambrano LD, Wu MJ, Oster ME, Godfred-Cato S, et al. Demographic and Clinical Factors Associated With Death Among Persons <21 Years Old With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-March 2021. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Aug;8(8):ofab388.
120. Arisüt B. (2023). Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun kardiyak etkileri (Tez No. 790466) [Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi] YÖK Tez Merkezi.
121. Elektrokardiyografi (EKG) – Doç. Dr. Evren SEMİZEL Çocuk Kardiyoloji Uzmanı [Internet]. [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://evrensemizel.com/elektrokardiyografi-ekgelektrokardiyografi-ekg.htm>
122. The art of bluffing - The British Journal of Cardiology [Internet]. [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://bjcardio.co.uk/2013/11/the-art-of-bluffing/>
123. ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ EKG (ELEKTROKARDİYOĞRAFI).

124. Çağlak, E. (2023). Çocuklarda obezitenin kardiyak performans, otonom fonksiyonlar ve atrial ileti özellikleri üzerine etkileri (Tez No.797881) [Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi] YÖK Tez Merkezi.
125. Park MK., Guntheroth WG. How to read pediatric ECGs. 1992;248.
126. Lambrechts L, Fourie B. How to interpret an electrocardiogram in children. BJA Educ. 2020 Aug;20(8):266–77.
127. Furukawa Y, Shimizu H, Hiromoto K, Kanemori T, Masuyama T, Ohyanagi M. Circadian variation of beat-to-beat QT interval variability in patients with prior myocardial infarction and the effect of beta-blocker therapy. Pacing Clin Electrophysiol. 2006 May;29(5):479–86.
128. 'Behrman KStGS. Nelson. In: Akçay T, editor. NELSON PEDIATRİ. 2015. p. 1537–41.
129. Myung K. Park, Warren G. Guntheroth. How to read pediatric ECGs. 2006. 45–61 p.
130. Günel N, Bilgiç A, Cettekpe Üniversitesi H, Fakiiiresi T, Sağlığı Ç, Anabilim H, et al. Diyastolik Fonksiyonlar: Diyastol Fizyolojisi, Fonksiyon Bozuklukları ve Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. Vol. 25, Türk Kardiyol Dem Arş. 1997.
131. Myung K. Park. PEDIATRİK KARDİYOLOJİ. Özbarlas N, editor. 2009.
132. Kocabaş A. Antrasiklinlere bağlı gelişen erken kardiyotoksisitenin doku Doppler görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi. [Eskişehir, Turkey]; 2010.
133. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. Circulation. 1980 Aug;62(2):212–7.
134. Pawar R, Gavade V, Patil N, Mali V, Girwalkar A, Tarkasband V, et al. Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) Associated with Prenatal Maternal SARS-CoV-2: A Case Series. Children [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Oct 20];8(7):572. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8305422/>
135. Divekar AA, Patamasucon P, Benjamin JS. Presumptive Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019. Am J Perinatol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Oct 20];38(6):632–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33757142/>

136. Hassan1 HM, Sasi2 MM, Elfakhrei3 RA, Alaneezi MA, Elfakhri AA, Sulaiman6 Y. Corona Pandemic Conference:The Fallouts and Measures to Manage COVID-19 Pandemic and Increased Frequency of Multisystem Inflammatory Syndromein Children/Benghazi 2020.
137. Furkan ÇAKIR M. (2022) Sağlık bilimleri üniversitesi Konya Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği kliniğimizde COVID-19 ilişkili multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanısı ile takip edilen çocukların değerlendirilmesi (Tez No:747533) [Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi] YÖK Tez Merkezi.
138. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. J Pediatr [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Oct 20];224:24–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553861/>
139. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinicalMedicine. 2020 Sep;26:100527.
140. Sanil Y, Misra A, Safa R, Blake JM, Eddine AC, Balakrishnan P, et al. Echocardiographic Indicators Associated with Adverse Clinical Course and Cardiac Sequelae in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with Coronavirus Disease 2019. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Oct 20];34(8):862–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33957250/>
141. Corwin DJ, Sartori LF, Chiotos K, Odom John AR, Cohn K, Bassiri H, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From Kawasaki Disease and Benign Inflammatory Illnesses in the SARS-CoV-2 Pandemic. Pediatr Emerg Care. 2020 Nov;36(11):554–8.
142. Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, Ulu K, Coşkuner T, Pelin Akbay Ö, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. Postgrad Med. 2021 Nov;133(8):994–1000.

143. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Oct 24];100:75. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7452906/>
144. Akgül, M. (2022) COVID-19 ilişkili pediatrik multisistem inflamatuvar hastalık (PIMS) tanılı olgularımızın değerlendirilmesi (Tez No.744483) [Uzmanlık Tezi,T.C. Trakya Üniversitesi] YÖK Tez Merkezi
145. Shobhavat L, Solomon R, Rao S, Bhagat I, Prabhu S, Prabhu S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Clinical Features and Management-Intensive Care Experience from a Pediatric Public Hospital in Western India. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Oct 24];24(11):1089–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33384516/>
146. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramírez J, Slöcker Barrio M, Leóz Gordillo I, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020 Dec 26;24(1):666.
147. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):323–31.
148. Özkaya M. (2022) COVID-19 ve multi sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile yoğun bakım ihtiyacı olan çocuklarda klinik ve prognoz (Tez No. 768103) [Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi] YÖK Tez Merkezi.
161. Fenlon EP, Chen S, Ruzal-Shapiro CB, Jaramillo D, Maddocks ABR. Extracardiac imaging findings in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Oct 27];51(5):831–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433671/>

162. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Oct 27];51(2):231–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404786/>
163. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Oct 27];216(2):507–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755212/>
164. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4358–69.
165. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Oct 29];49:62–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082189/>
166. Reiff DD, Mannion ML, Samuy N, Scalici P, Cron RQ. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Feb 24;19(1):21.
167. Kam KQ, Ong JSM, Lee JH. Kawasaki disease in the COVID-19 era: a distinct clinical phenotype? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):642–3.
168. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):e13–29.
169. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*. 2021 Mar 1;n385.