



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MİS-C TANISI İLE HASTANEDE YATIRILARAK
İZLENEN HASTALARDA TANI VE TEDAVİYE
YÖNELİK YAKLAŞIM VE MALİYET ANALİZİ

Dr. Ezgi Balkarlı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MİS-C TANISI İLE HASTANEDE YATIRILARAK
İZLENEN HASTALARDA TANI VE TEDAVİYE
YÖNELİK YAKLAŞIM VE MALİYET ANALİZİ

Dr. Ezgi Balkarlı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlker DEVRİM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2022

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım ve kurumumuzdaki en değerli hocalarımızdan biri olarak uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde bilgi ve emeklerini eksik etmeyen saygıdeğer hocam *Prof. Dr. İlker DEVRİM*'e,

Tez hazırlık sürecimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen başta *Dr. Elif KIYMET* olmak üzere tüm Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ekibine,

Asistanlık sürecim boyunca bizlere yol göstermiş, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm klinik hocalarım ve uzman doktorlarına,

Zorlu asistanlık sürecinde gerek bilgi ve tecrübeleri gerek manevi destekleri ile her zaman güvende hissettiren, ikinci ailemin güzel üyelerinden başta *Dr. Erkan ÖZERGİN*, *Dr. Eylül ŞAHİN*, *Dr. Sema ÖNDER*, *Dr. Muhammed ÇELİKKIRAN*, *Dr. İlteriş HALK*, *Dr. Zehra Burcu YILMAZ* ve *Dr. Ayşegül CANLI* olmak üzere tüm eşkıdemlerim ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde büyük role sahip olan aileme ve her zaman desteklerini hissettiğim, benim için bir aileden çok daha öte olan sevgili Av. *Merve AKÇAY*, ananem *Ayşe VARDAR* ve dedem *Şerif VARDAR*'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi BALKARLI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLOLAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TÜRKÇE ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET	xii
(ABSTRACT)	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENROM	16
2.1.1. Multisistem İnflamatuvar Sendrom Tanımı.....	16
2.1.2. Hastalığın Epidemiyolojisi	16
2.1.3. Hastalığın Virolojisi ve Etiyopatogenezi	17
2.1.4. Klinik Bulgular	19
2.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	20
2.1.6. Radyolojik Bulgular.....	22
2.1.7. Tanı Kriterleri	23
2.1.8. Tedavi, Yönetim ve Prognoz	25
2.2. SAĞLIK EKONOMİSİ	30
2.2.1. Sağlık Kuruluşlarında Maliyet Analizi	30
2.2.2. Maliyet Analizi Aşamaları.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. ÇALIŞMANIN KAPSAMI VE AMAÇLARI	32

3.2. HASTA KRİTERLERİ VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	32
3.2.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	32
3.2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	32
3.2.3. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü	32
3.3.ÇALIŞMANIN UYGULANIŞI VE TEKNİĞİ.....	33
3.3.1. Çalışmanın Niteliği ve Türü	33
3.3.2. Veri Toplama	33
3.3.2.1. Hasta Verilerinin Toplanması.....	33
3.3.2.2. İzlem Maliyeti Verilerinin Toplanması	33
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
3.5.ETİK KURUL İZNİVE HELSİNKİ BİLDİRGESİNE UYGUNLUK	36
3.6.ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	78
7. KAYNAKLAR	81
8. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.1. EK-1: OLGU RAPOR FORMU.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.2. EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.3. EK-3: SBÜ TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASA: Asetil salisilik asit

BNP: B tipi natriüretik peptid

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)

COVID-19: Yeni 2019 koronavirüs hastalığı

CRP: C-reaktif protein

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül (High flow nasal cannula)

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon (Invasive mechanical ventilation)

İViG: İntravenöz immünglobulin

İQR: Çeyrekler arası aralık (Interquartile range)

KH: Kawasaki hastalığı

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Left ventricular ejection fraction)

MİS-C: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (Multisystem inflammatory syndrome in children)

NİMV: İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon (Non-invasive mechanical ventilation)

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PT: Protrombin zamanı (Prothrombin time)

SARS: Ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (Severe acute respiratory syndrome)

SARS-COV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (Severe acute respiratory syndrome koronavirüs-2)

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SUAM: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

TŞS: Toksik şok sendromu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLÖLÄRLİSTESİ

Tablo 1. MİS-C tanılı hastalarda saptanan laboratuvar değışiklikleri

Tablo 2. MİS-C tanımlamasında kullanılan CDC ve WHO vaka tanı kriterleri

Tablo 3. Sağlık Uygulama Tebliğı Fiyatlandırmaları

Tablo 4. Olgularda ekokardiyografi bulguları

Tablo 5. Olgularda laboratuvar bulgularının değeriendirilmesi

Tablo 6. Olguların laboratuvar parametrelerinin değeriendirilmesi

Tablo 7. Olguların SARS-CoV-2 PZR–Antikor–Temas ilişkisi

Tablo 8. Laboratuvar parametrelerinin olguların izlem kliniğı ile ilişkisi

Tablo 9. Kardiyovasküler sistem tutulumu ve şok tablosu ile olgu yaşlarının değeriendirilmesi

Tablo 10. Olgularda kullanılan anti-inflamatuar ve antikoagulan tedaviler

Tablo 11. DMAH tedavisi ile servis ve yoğun bakımda izlem ilişkisi

Tablo 12. İVİG+kortikosteroid kombinasyonu ile olgu yaşlarının değeriendirilmesi

Tablo 13. İVİG+kortikosteroid tedavi tercihi ile ilişkili değışkenler

Tablo 14. İnotrop tedavi durumu ile olguların izlendiğı klinik ve yoğun bakım yatış süreleri arasındaki ilişkinin değeriendirilmesi

Tablo 15. Komorbiditenin olguların yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkisi

Tablo 16. Olguların izlem kliniğine göre yaşlarının değeriendirilmesi

Tablo 17. Solunum ve kardiyovasküler sistem bulgularının olguların izlem kliniğı ile ilişkisi

Tablo 18. Genel sistem tutulumları ile servis ve yoğun bakım izlemi arasındaki ilişki

Tablo 19. Hastalık düzeyine göre olgu yaşlarının değeriendirilmesi

Tablo 20. Olguların klinik düzeyleri ile takip edildikleri kliniklerin karşılaştırılması

Tablo 21. Laboratuvar parametreleri ile hastalık düzeyi ilişkisi

Tablo 22. Sistem tutulumları ile klinik düzey ilişkisi

Tablo 23. Toplam ve kişi başına düşen maliyet dağılımı

Tablo 24. Hastalık düzeyi ile toplam izlem maliyeti ilişkisi

Tablo 25. Sistem tutulumlarının toplam maliyete etkisinin değerlendirilmesi

Tablo 26. Solunum desteği ve İVİG+steroid tedavisi uygulanma durumlarının toplam maliyete etkisi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MİS-C tanılı hastalarda İVİG ve kortikosteroid tedavi yaklaşımı

Şekil 2. Olguların cinsiyet dağılımı

Şekil 3. Olguların ateşli gün sayısına göre dağılımı

Şekil 4. Olgularda gastrointestinal sistem semptomlarının değerlendirilmesi

Şekil 5. Olgularda mukokütanöz sistem bulgularının değerlendirilmesi

Şekil 6. Olgularda solunum sistemi bulgularının değerlendirilmesi

Şekil 7. Olgularda kardiyovasküler sistem bulgularının değerlendirilmesi

Şekil 8. Sistemlere göre olgu semptomlarının dağılımı

Şekil 9. Olgularda genel sistem tutulumlarının dağılımı

Şekil 10. Olgularda antibiyotik tedavi dağılımı

Şekil 11. Olgularda ileri solunum ve kardiyovasküler sistem destek ihtiyacı

Şekil 12. Olguların takip edildikleri kliniklere göre dağılımı

Şekil 13. Toplam izlem maliyetinin giderlere göre dağılımı

TÜRKÇE ÖZET

MİS-C TANISI İLE HASTANEDE YATIRILARAK İZLENEN HASTALARDA TANI VE TEDAVİYE YÖNELİK YAKLAŞIM VE MALİYET ANALİZİ

Giriş ve Amaç: Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MİS-C); hastaların mevcut konakçıya karşı gösterdiği büyük ve düzensiz inflamasyon sonucunda gelişen birden fazla organ sisteminin etkilendiği şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile ilişkili yeni tanımlanan bir sendromdur. Çocukların büyük bir bölümünde ciddi seyrettiği bilinen bu hastalıkta erken farkındalık, ileri tedavi desteği ve uygun tedavi yaklaşımı ile sağ kalımın arttırılması yönünden önemlidir. Çalışmamızda, MİS-C nedeni ile yatırılarak izlem gerektiren çocukların değerlendirilmesi sonucunda elde edilen verilerin vurgulanması, zamanında ve erken müdahale ile hastalık seyrinin kolaylaştırılması hedeflenmektedir. Diğer yandan tanı ve izlem süresince yapılan tetkikler ve uygulanan tedavilerin maliyet analizi ile değerlendirilmesiyle bu durum sağlık maliyet yükünün belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması hususunda etkili bir yol olacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Nisan 2020 - Nisan 2021 tarihleri arasında MIS-C tanısı ile yatırılarak izlenen 59 olgu dahil edildi. Hastalar cinsiyet, yaş, komorbid hastalık durumu, başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, başvuru anı ve izlemdeki ateşli geçen gün süresi, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, konsültasyon istemleri, SARS-CoV-2 PZR (Polimeraz zincir reaksiyonu) ve antikor testleri, hospitalizasyon süresi, yoğun bakım/serviste izlem durumu, eşlik eden organ sistem tutulumları, uygulanan tedaviler, İVİG/İVİG+steroid kullanımı, hastalık düzeyi, izlemde gelişen ileri tedavi ihtiyaçları (inotrop, antikoagülan tedavi, biyolojik ajan uygulanması, diyaliz-plazmaferoz-transfüzyon ihtiyacı), temel ve ileri solunum desteği (>%30 O₂, NİMV, İMV) ihtiyacı gibi durumlar yönünden değerlendirildi. Hastaların maliyet verileri için hastanenin fatura birimlerinden, hastaların Sosyal

Güvenlik Kurumu'na (SGK) gönderilen çıkış fatura bilgileri elde edildi. Çalışmamızda hastaların toplam izlem maliyeti dört başlık altında incelendi. Tedavi ve sağaltım masrafları (günlük yatak ve muayene masrafı, istenen ek konsültasyonlar, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik tetkikler), ilaç masrafları (kullanılan ilaçlar ve transfüzyonlar), İVİG masrafı, sarf malzeme masrafları. İlgili bilgiler olgu rapor formuna kaydedilerek değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların %67,8'i (n = 40) erkek birey, %32,2'si (n= 19) kız bireylerden oluşmaktadır. Hastaların ortalama tanı yaşı $7,7 \pm 4,2$ yıldır. Büyük yaştaki hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumu ($p < 0,01$), ciddi klinik seyir ($p < 0,05$), İVİG+steroid tedavi tercihi ($p < 0,05$) ve yoğun bakım ihtiyacı ($p < 0,01$) anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hastaların hepsinde ateş yüksekliği saptanmış, ortanca ateşli gün süresi 5 gün (IQR-çeyrekler arası aralık 4 - 7) bulunmuştur (en 1, en fazla 12 gün). Hastaların %67,8'i (n=40) serviste, %32,2'si (n=19) yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Taşikardi, hipotansiyon, ventrikül disfonksiyonu ve solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0 < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$ ve $p < 0,05$). Troponin, ferritin, D-dimer, lenfosit, albümin seviyeleri ile olguların izlem kliniği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,01$). Kardiyovasküler sistem ($p < 0,01$), solunum sistemi ($p < 0,05$) ve hematolojik sistem ($p < 0,01$) tutulumu ile olguların gelişen yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış. Hastaların %96,6'sına intravenöz immünglobulin, %44,1'ine İVİG+steroid, 35 (%59,3) olguya düşük molekül ağırlıklı heparin, %55,9'una asetil salisilik asit tedavisi uygulanmıştır. İVİG+steroid tedavi tercihi yapılan olgularda; hipotansiyon ($p < 0,01$), ventrikül fonksiyon bozukluğu ($p < 0,01$), trombositopeni ($p < 0,01$), lenfopeni ($p < 0,05$) ve yoğun bakım ihtiyacı ($p < 0,05$) ve D-dimer ($p = 0,01$) belirgin yüksek bulunmuştur. Hastalar klinik düzeylerine göre değerlendirildiğinde; %55,9'u (n=33) hafif, %44,1'u (n=26) orta-ağır olarak belirlenmiştir. Lenfopeni ($p < 0,05$), D-dimer yüksekliği ($p < 0,05$) ve hipoalbümineminin ($p < 0,05$) hastalık düzeyinin belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığı görülmüştür. Kardiyovasküler ve solunum sistemi tutulumunun hastalık düzeyinin belirlenmesinde önemli olduğu ($p < 0,01$ ve $p < 0,05$); diğer sistem bulgularının belirgin bir farklılık yaratmadığı saptanmıştır ($p < 0,05$). 59 hastanın toplam izlem maliyeti 6.605.411,53

₺, İVİG maliyeti 2.815.859,58 ₺, ilaç ve kan ürünleri maliyeti 3.357.963,99 ₺, tedavi ve sağaltım maliyeti 276.481,91 ₺, sarf malzeme maliyeti 9.048,68 ₺ saptanmış; kişi başı toplam izlem maliyeti ortalama $111.956,12 \pm 74.917,14$ ₺ bulunmuştur. Hastalık düzeyi, organ sistem tutulumları, solunum desteği ihtiyacı, lenfopeni ve trombositopeninin toplam izlem maliyeti üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Sonuç: Multisistem İnflamatuvar Sendrom eşlik eden ateş yüksekliği ve gelişen çoklu sistem tutulumları nedeniyle birçok hastalıkla benzer klinik seyir göstermekte ve tanı zaman zaman güçleşmektedir. İleri yoğun bakım desteği ve yüksek maliyetli tedavi stratejileri gerektirmesi nedeniyle hastalıkta patofizyoloji, epidemiyoloji, laboratuvar ve klinik bulgular ile mevcut seyrin bilinmesi erken teşhis ve uygun tedavi yönetimin sağlanması bakımından önemlidir. Hastalıkta izlem maliyeti ve ilişkili bulguların bilinmesi ile tanı ve tedavi süreci hız kazanacak, hastanede kalış süresi kısılacak ve bu durum sağlıkta ekonomik yükün hafifletilmesi hususunda yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, intravenöz immünglobulin, maliyet analizi

İNGİLİZCE ÖZET

(ABSTRACT)

APPROACH AND COST ANALYSIS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH MIS-C

Aim: Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C); It is a newly defined syndrome associated with severe acute respiratory syndrome coronavirüs-2 (SARS CoV-2) infection in which more than one organ system is affected, which develops as a result of large and irregular inflammation of patients against the current host. Early awareness of this disease, which is known to have a serious course in the majority of children, is important in terms of increasing survival with advanced treatment support and appropriate treatment approach. In our study, it is aimed to facilitate the course of the disease with timely and early intervention, by emphasizing the important data obtained as a result of the evaluation of children requiring hospitalization due to MIS-C. On the other hand, this will be an effective way to determine the health cost burden and to take the necessary precautions, within the scope of the evaluation of the examinations performed during the diagnosis and follow-up and the cost analysis of the treatment applied.

Materials and Methods: The study included 59 patients who were hospitalized with the diagnosis of MIS-C between April 2020 and April 2021 in the Pediatric Infectious Diseases Clinic and Pediatric Intensive Care Unit of İzmir Dr. Behçet Uz Pediatrics and Surgery Training and Research Hospital. Patients were determined by gender, age, comorbid disease, symptoms at presentation, physical examination, days with fever during follow-up, laboratory findings, imaging methods, consultations, SARS-CoV-2 PCR and antibody tests, hospitalization time, follow-up status in the intensive care/ward, organ system involvements, treatments (IVIG/IVIG+steroid), advanced treatment (inotropic, anticoagulant treatment, biological agent administration, dialysis-plasmapheresis-transfusion need), basic and advanced respiratory support (>30% O₂, NIMV, IMV) and disease level. For the cost data of the patients, the billing information of the patients sent to the Social

Security Institution was obtained from the billing units of the hospital. In our study, the total follow-up cost of the patients was analyzed under three headings. Treatment costs (daily bed and examination costs, additional consultations requested, biochemical, microbiological and radiological examinations), drug costs (drugs used and transfusions), IVIG costs, consumable costs. Relevant information was recorded in the case report form and evaluated.

Results: Of the patients participating in our study, 67,8% (n=40) were male and 32,2% (n=19) were female. The mean age at diagnosis of the patients was $7,7 \pm 4,2$ years. In older patients, cardiovascular system involvement ($p < 0.01$), more severe clinical course ($p < 0.05$), IVIG + steroid treatment ($p < 0.05$) and need for intensive care ($p < 0.01$) was found to be significantly higher. All patients had high fever, and the median duration of fever was 5 days (IQR-Interquartile range 4 - 7) (maximum 1, maximum 12 days). 67,8% (n=40) of the patients were followed up in the ward, and 32,2% (n=19) in the intensive care unit. The need for intensive care in patients with tachycardia, hypotension, ventricular dysfunction and respiratory support was found to be statistically significantly higher ($p = 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$ and $p < 0.05$). A significant correlation was found between troponin, ferritin, D-dimer, lymphocyte, albumin levels and the follow-up clinic of the cases. A significant correlation was found between cardiovascular system ($p < 0.01$), respiratory system ($p < 0.05$) and hematological system ($p < 0.01$) involvement in patients who needed intensive care unit. Intravenous immunoglobulin was administered to 96,6% of the patients, IVIG + steroid to 44,1%, low molecular weight heparin to 35 (59,3%) patients, and acetyl salicylic acid to 55,9% of the patients. In patients who preferred IVIG + steroid treatment; hypotension ($p < 0.01$), ventricular dysfunction ($p < 0.01$), thrombocytopenia ($p < 0.01$), lymphopenia ($p < 0.05$) and need for intensive care ($p < 0.05$) and higher D -dimer ($p = 0.01$) was found. When the patients are evaluated according to their clinical levels; 55,9% (n=33) were mild, 44,1% (n=26) were moderate-severe. It was observed that lymphopenia ($p < 0.05$), higher D-dimer ($p < 0.05$) and hypoalbuminemia ($p < 0.05$) created a statistically significant difference in determining the level of disease. Cardiovascular and respiratory system involvement is important in determining the level of disease ($p < 0.01$ and $p < 0.05$); it was determined that other system findings

did not make a significant difference ($p < 0.05$). Total follow-up cost of 59 patients was 6.605.411,53 ₺, IVIG cost was 2.815.859,58 ₺, drug and blood products cost was 3.357.963,99 ₺, treatment and treatment cost was 276.481,91 ₺, consumables cost was 9.048,68 ₺ and the average total follow-up cost per person was 111.956,12±74.917,14 ₺. It was observed that the level of disease, organ system involvement, respiratory support need, lymphocyte and thrombocyte values did not have a significant effect on the total follow-up cost ($p > 0.05$).

Conclusion: Multisystem Inflammatory Syndrome has a similar course with many diseases due to the accompanying high fever and developing multisystem involvement, and the diagnosis becomes difficult from time to time. It is important to know the pathophysiology, epidemiology, laboratory and clinical findings and current course of the disease in terms of early diagnosis and appropriate treatment management, since advanced intensive care support and costly treatment strategies are required. Knowing the cost of follow-up and associated findings in the disease will accelerate the diagnosis and treatment process, shorten the hospital stay, and this will be a guide for alleviating the economic burden in health.

Key Words: COVID-19, intravenous immunoglobulin, cost analysis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 Aralık ayının sonlarında Çin’de nedeni bilinmeyen çok sayıda pnömoni vakalarının artması sonucunda Yeni 2019 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) olarak adlandırılan küresel bir salgına neden olmuştur (1, 88). Çocuklar genellikle hafif, üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bulgularla ilerlemesi nedeniyle nispeten hastalıktan korunmuşlardır (7). 2020 Nisan ayı ikinci yarısında, Avrupa’da ateş yüksekliği, karın ağrısı, ishal, gözlerde kızarıklık, deride soyulma ve döküntü kliniğinde, Kawasaki Hastalığı (KH) ve Toksik Şok Sendromu (TŞS) benzeri nedeni bilinmeyen hiperinflamatuvar sendrom tabloları gelişen çocuklar ortaya çıkmıştır. Çocuklarda hiperinflamasyon ve çoklu organ tutulumu ile karakterize SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili yeni tanımlanan bu sendrom Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MİS-C) olarak bildirildi (4).

Hastalık enfeksiyondan yaklaşık 4-6 hafta sonra gelişen ateş yüksekliği, karın ağrısı, bozulmuş inflamasyon parametreleri ve ciddi kardiyovasküler şok bulguları ile belirgindir. MİS-C tablosunda eşlik eden çoklu organ tutulumu nedeniyle ayırıcı tanı yapmak zaman zaman güçleşmektedir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla patofizyoloji, epidemiyoloji, hastalık spektrumu, laboratuvar bulguları, klinik özellikler ve mevcut seyrin bilinmesi ciddi kardiyovasküler şok ve ileri yoğun bakım desteği gerektiren bu hastalıkta erken teşhis ve uygun tedavi yönetiminin sağlanması yönünden önemlidir (10).

Verilerimiz, MİS-C nedeni ile müdahale gerektiren çocukların ayırt edilebileceği, daha fazla değerlendirme yapılması gereken hastaların belirlenebileceğini göstermeyi hedeflemektedir. Ayrıca klinik izlemde yapılan tetkikler ve uygulanan tedavi maliyet analizinin değerlendirilmesi dahilinde bu durum sağlık maliyet yükünün azaltılmasında da etkili bir yol olacaktır. Böylece hastaların tanı ve tedavi süreci hız kazanacak, hastanede kalış süresi kısılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM

2.1.1. Multisistem İnflamatuar Sendrom Tanımı

Multisistem İnflamatuar Sendrom; hiperinflamasyon ve çoklu organ tutulumu ile ilerleyen SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili yeni tanımlanan bir sendromdur. COVID-19 ile ilişkili enfeksiyondan genellikle 4-6 hafta sonra ortaya çıkan ateş yüksekliği, döküntü, konjunktival hiperemi, gastrointestinal ve solunum sistemi bulguları ile birlikte gelişen organ disfonksiyonları ve kuvvetle yükselmiş inflamasyon belirteçleri ile kendini gösterir (8–10).

Hastaların mevcut konakçıya çok yüksek düzeyde bir inflamatuvar yanıt sergilemesi nedeniyle hastalarda kullanılan temel tedavi intravenöz immünglobulin (İVİG) replasmanı ve/veya sistemik kortikosteroidlerdir (10).

Yeni 2019 Koronavirüs Hastalığı'nın aksine, çocukların önemli bir bölümünde ciddi seyrettiği bilinen bu hastalığın tanımlanması, miyokard disfonksiyonu da dahil olmak üzere ciddi organ fonksiyon bozukluğuna ve hatta ölüme yol açabileceğinden önemlidir (6, 7, 11).

2.1.2. Hastalığın Epidemiyolojisi

2019'un sonlarında, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasına neden olan yeni bir koronavirüs tespit edildi. SARS-CoV-2 olarak adlandırılan bu virüs hızla Çin geneline yayılarak önemli bir salgına neden oldu. Kısa sürede küresel bir pandemiye sebep olan bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Şubat 2020'de; Yeni 2019 Koronavirüs Hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığı olarak doğrulanmış (21) ve tüm dünya kıtalarını etkisi altına alarak önemli ölçüde yüksek ölümlere neden olmuştur (10).

Hastalık genellikle hafif semptomlarla ortaya çıkar veya asemptomatik seyirlidir (1, 2, 17, 10); ancak 2020 Nisan ayı sonlarında Birleşik Krallık tarafından sağlıklı sekiz çocukta gelişen ateş yüksekliği, gastrointestinal, mukokutanöz ve kardiyak semptomların görüldüğü hiperinflamatuvar şok ve çoklu organ tutulumu ile karakterize SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili yeni tanımlanan bir sendrom bildirilmiştir (4, 6-10). Bu dönemde, dünya çapında 3 milyondan fazla COVID-19

vakası rapor edilirken, çoklu organ sistemi tutulumu ile şiddetli bir hiperinflamatuvar bozukluk gösteren çocukların göreceli olarak aniden ortaya çıkması uluslararası bir alarmı neden olmuştur (11).

İlk veriler, kısmen KH veya TŞS bulguları ile örtüşen, yine de bu bilinen inflamatuvar durumlardan farklı olan önemli bir heterojen kliniğin varlığını ortaya çıkarmıştır (11).

Sırasıyla, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan birkaç ülkeden, SARS-CoV-2 ile ilişkili şiddetli çoklu sistemik inflamatuvar sendrom görülen genç hastalar hakkında raporlar yayımlanmıştır (11). 2019 yılında COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2 böylelikle birkaç ay içinde önemli bir sağlık krizine daha yol açmıştır (11-14).

Yeni Koronavirüs Hastalığı ile ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendrom (PIMS) olarak da adlandırılan bu durum, günümüze kadar dünya çapında yüzlerce çocukta bildirilmiştir.

2.1.3. Hastalığın Virolojisi ve Etiyopatogenezi

Koronavirüsler; Nidovirales ailesi içinde yer alan, orta büyüklükte, zarflı pozitif sarmallı bir RNA virüsleridir. En önemli insan ve hayvan patojenleri olarak bilinirler. Alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört alt türe ayrılan koronavirüslerden sadece alfa ve beta alt türü insanda hastalığa sebep olur (24, 25).

Tam genom dizilimi ve yapılan filogenik analizler, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ile aynı beta alt türüne ait olduğunu belirledi ve Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesinin Koronavirüs Çalışma Grubu'nun önerisi ile bu virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı (22).

Adını taç benzeri görünümünden alan SARS-CoV-2, 27 ila 32 kb uzunluğu ile bilinen en büyük viral RNA genomuna sahiptir. Virüsün konakçıdan elde ettiği zar, sivri yapılı glikoproteinlerle çevrelenmiş ve gevşek formda, küresel bir nükleokapsid sarmalının içindeki genomu çevreler (26, 27). Viral RNA'nın replikasyonu konakta meydana gelir. Virüs hücre içine girmek için S proteinini reseptör bağlama bölgesi aracılığıyla konak reseptörü anjiyotensin dönüştürücü

enzim 2 (ACE 2)'ye bağlanır (23). Hücresel proteazlar aracılığıyla konak hücreye füzyon gerçekleşir.

Viral RNA'nın replikasyonu, konakçı sitoplazmasında, RNA polimerazın bir ana diziye bağlandığı ve sonrasında ortak 3' uçlara sahip yuvalanmış bir mRNA molekülü dizisinin üretilerek, birden fazla bölgeden ayrılıp tekrar birleştiği bir mekanizma ile gerçekleşir. Konak sitoplazmasında genom tarafından S, M, N ve E adında dört yapısal protein üretilir (28).

S proteini, viral kapsid boyunca yerleşmiş olan ve koronavirüs "tacı"ndaki karakteristik sivri uçları oluşturan yapıdır. Konak hücre ile reseptör bağlanmasına ve füzyona aracılık eder. Vücutta antikor yapımını uyaran ana antijenler ve sitotoksik lenfositlerin önemli hedefleri S proteini üzerindedir (29).

Küçük zarf proteini (E proteini) ve membran proteini (M proteini) viral zarfın yapısına katılan diğer proteinlerdir. Viral yapının oluşmasında önemli rollere sahiptirler (31, 32).

Nükleokapsid proteini (N proteini), nükleokapsid yapısına katılan ana proteindir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. Virüs tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime giren yapıdır (30).

Son olarak viral replikasyonun tamamlanması, viral nükleokapsid oluşumu ve viral membranın yapısal proteinlerle desteklenmesi ile birlikte virüs etrafında bir zarf ile tomurcuklanarak konak hücreden ayrılır.

Multisistem İnflamatuar Sendrom gelişimine neden olan moleküler ve patofizyolojik mekanizmalar yeterince anlaşılamamış olmakla birlikte, aktif viral enfeksiyonun kendisinden ziyade SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen doğal ve adaptif immün sistem yanıtının bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (10, 11). SARS-CoV-2 ile gelişen enfeksiyonun erken fazında makrofajların aktivasyonu yardımcı T hücrelerin uyarılmasına neden olur. Bununla birlikte gelişen sitokin salınımı sonrasında makrofaj, nötrofil ve monositlerin uyarılmasıyla birlikte B hücre, plazma hücre aktivasyonu ve antikor üretimi gerçekleşir. Bu hiperimmün yanıt sonucunda gelişen konak-doku hasarlanması, sınırsız ve kontrolsüz sitokin salınımı genetik predispozisyonu olan çocuklarda görülen sistemik inflammatuar yanıtın esas bilinen patogenezini oluşturmaktadır (10, 11, 35).

2.1.4. Klinik Bulgular

Genel olarak, COVID-19'lu çocuklar hafif veya asemptomatik bir tablo sergilerler. Hastalık ile ilişkili ciddi ve ölümcül seyir gösteren yalnızca sınırlı sayıda rapor yayınlanmıştır (11, 15-18).

Tipik COVID-19 hastalığı semptomlarının aksine, MIS-C ağırlıklı olarak kardiyovasküler, gastrointestinal ve nörolojik sistemi etkiler. Klinik bulgular esas olarak sistemik vaskülit, çoklu organ sistemi tutulumu ve hiperkoagülasyon ile ilişkilidir. Şiddetli dolaşım yetmezliği ve yoğun bakım gerektiren miyokardiyal tutulum başta olmak üzere kardiyovasküler belirtiler, MIS-C'de en önemli bulgular arasındadır (11). Başvurudan yaklaşık 4 hafta önce semptomatik veya asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda ateş yüksekliğine eşlik eden kusma, karında hassasiyet, ishal, döküntü ve pürülan olmayan konjunktivit klinisyenlere bu sendromu düşündürmelidir (10).

Ateş yüksekliği hastalarda bildirilen en sık semptomdur. Hastaların çoğu en az 3-5 gün süren ateş yüksekliği ile başvururlar.

Karın ağrısı, bulantı-kusma ve ishalin eşlik ettiği gastrointestinal semptomlar hastaların büyük kısmında ateş yüksekliğinden sonra en sık görülen bulgulardır (10, 11). Öyle ki bu durum bazı hastalarda akut gastroenterit, akut karın veya inflamatuvar bağırsak hastalığını taklit edecek biçimde çarpıcı ve belirgin olabilmektedir. Gastrointestinal sistem tutulumunun olası mekanizmalarının vaskülite bağlı bağırsak duvarı ödemi veya iskemi, kardiyak fonksiyonların bozulması, şok, mezenterik inflamasyon ve mezenterik lenfadenit ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (10).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanılı hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumu hastalığın en önemli komplikasyonlarından biridir. Nadir olarak göğüs ağrısı şeklinde kliniğe yansımakla birlikte mevcut tutulum öncelikle serum kardiyak marker yüksekliğinin ve ekokardiyografik bulguların hastalıkla ilişkisi gösterilerek saptanır. Hastalarda miyokard hasarının olası nedenleri arasında sistemik inflamasyondan kaynaklanan hasarlanma, akut viral miyokardit, hipoksi ve nadiren koroner arter tutulumlarının neden olduğu iskemi yer almaktadır (39).

Yeni 2019 koronavirüs hastalığının aksine, MIS-C'de solunum semptomları daha az belirgindir ve yüksek yoğun bakım ünitesine yatış oranları göz önüne alındığında, riskli görülen vakaların önemli bir kısmının primer olarak solunum

yetmezliği bulguları göstermediği görölmüştür (11). Hastalarda solunum distressi bulguları genellikle şok veya kardiyojenik pulmoner ödem gelişen durumlarda belirginleşmektedir. Hastaların bazıları kardiyovasküler stabilizasyon için pozitif basınçlı ventilasyona ihtiyaç duysa da, şiddetli pulmoner tutulum çoğu vakada görölmez.

Hastalıkta baş ağrısı, letarji, konfüzyon, irritabilite gibi nörokognütif bozukluklar yaygın olarak görölebilmektedir. Hastaların küçük bir kısmı nöbet, ensefalopati, koma, kas zayıflığı, beyin sapı ve serebellar bulgular gibi daha şiddetli nörolojik semptomlarla başvururlar (7, 40, 41).

Belirtilen diğer yaygın klinik özellikler döküntü, pürölan olmayan konjunktivit, dudaklarda şişme, soyulma, çilek dili gibi oral mukozal değişiklikler, eller ve ayaklarda şişlik, soyulma gibi periferik ekstremitte değişiklikleri, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve miyalji gibi kas-iskelet sistemi semptomlarıdır (11).

Multisistem İnflamatuar Sendrom tanılı hastalar başvuru semptomları, klinik bulguları ve eşlik eden çoklu organ tutulumları değerlendirildiğinde birçok hastalıkla benzerlik göstermekte ve ayırıcı tanı yapmak zaman zaman güçleşmektedir. MIS-C'nin klinik sunumu KH, TŞS, Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH) ve Makrofaj Aktivasyonu Sendromu (MAS) gibi durumlarla ile benzerlik gösterir (10). Hastalığın heterojen bir spektrum sergilemesi nedeniyle günlük klinik uygulamada bu hastalığı tanımak zor olabilmektedir. Hızlı tanımak, iyi bir bireysel prognoz sağlamak yönünden önemlidir (11).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Multisistem İnflamatuar Sendrom kliniği ile başvuran hastalarda mevcut bulgularla birlikte gelişen sistemik tutulumların desteklenmesi amacıyla çeşitli laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç vardır. Hastalarda inflamasyon bulgularını saptamak; kardiyak, hepatik ve renal fonksiyonların değerlendirmesi amacıyla çeşitli laboratuvar tetkikleri yapılmaktadır.

Takip edilen vaka serilerinde saptanmış olan laboratuvar anormallikleri aşığıdaki gibidir.

Tablo 1. MİS-C tanılı hastalarda saptanan laboratuvar değışiklikleri

ANORMAL KAN SAYIMI	YÜKSEK İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER	YÜKSEK KARDİYAK BELİRTEÇLER
Lenfopeni	CRP	Troponin
Nötrofili	ESR	BNP
Anemi	D-dimer	
Trombositopeni	Fibrinojen	DİĞERLERİ
	Ferritin	Hipoalbüminemi
	Prokalsitonin	KCFT/BFT yüksekliğı
	İnterlökin-6	LDH yüksekliğı
		Hipertrigliseridemi
		PT/aPTT değışiklikleri

CRP: C-reaktif protein, BNP: B-tipi natriüretik peptit, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, BFT: böbrek fonksiyon testleri, LDH: Laktat dehidrogenaz, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Multisistem inflamatuvar sendrom şüphesiyle başvuran hastalarda istenecek laboratuvar tetkikleri hastalığın klinik prezentasyonuna göre değışmektedir. Ateş yüksekliğı ve MİS-C'yi düşündüren hafif semptomları olan, fizik muayenesi olağan, vital bulguları stabil görülen hastalar için başlangıçta tam kan sayımı, CRP, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin bakıldığı daha sınırlı bir değerlendirme önerilmektedir. İstenen tetkiklerin anormal sonuçlanması veya izlemde kliniğin kötüleşmesi durumunda ileri tetkikler yapılması gerekmektedir. Ek olarak, hastalar benzer kliniğe sahip olabilecek diğer enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan durumlar açısından değerlendirilmelidir. MİS-C'yi kesin olarak dışlamasa da, başka bir ateş kaynağının belirlenmesi, özellikle iyi görünen bir çocukta, tanıdan uzaklaşılmasında değerlidir (53).

Orta ve şiddetli semptomları olan, fizik muayenesinde patoloji saptanan hastaların başlangıç tetkiklerine ek olarak ESR, ferritin, prokalsitonin, koagülasyon testlerinden PT, aPTT, D-dimer, fibrinojen, troponin, BNP, idrar tahlili, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerini içeren daha geniş laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir (53).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanılı hastalarda inflamasyonun laboratuvar belirteçleri, hastalığın şiddeti ile ilişkili görülmektedir (37, 52). Hastalarda bu

belirteçler başvuru sırasında ölçülür ve bu değerlerin izlemde yapılan kontrollerde kademeli olarak düşmesi beklenir. Ancak, MİS-C tanılı hastaların çoğu ESR'yi yükselten İVİG tedavisi alması nedeniyle seri ESR ile değerlendirilme bu hastalar için uygun değildir.

Kardiyak parametreleri ilk değerlendirmede yüksek saptanan veya takiplerinde kardiyovasküler sistem tutulumu gelişen hastalar aralıklı serum kardiyak marker düzeyleri ile değerlendirilmelidirler.

Multisistem İnflamatuar Sendrom'dan şüphelenilen tüm hastalardan, nazofaringeal sürüntü PZR ve serum SARS-CoV-2 antikor düzeyi bakılmalıdır (42). Hastalarda kantitatif SARS-CoV-2 serolojisinin, MİS-C'de daha yüksek titrelerde görülmesinin, MİS-C'yi akut COVID-19'dan ayırt etmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir (46).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

MİS-C tanılı hastalarda sistem tutulumlarının değerlendirilmesi amacıyla çeşitli tanısal görüntülemelerin yapılması gerekmektedir.

Kardiyavasküler sistem tutulumu hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların hemen hepsi ekokardiyografi ile değerlendirilmekte olup yaygın olarak gözlenen ekokardiyografi bulguları sol ventikül işlev bozukluğu, viral miyokardit, koroner arter dilatasyonu veya anevrizması, perikardiyal efüzyon, mitral kapak yetmezliğidir. Taburculukta hastaların yaklaşık %10'unda rezidüel sol ventikül disfonksiyonu olduğu görülmüştür (11).

Multisistem İnflamatuar Sendrom tanılı hastalarda kardiyak etkilenmenin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi elektrokardiyografidir (EKG). Yapılan incelemelerde aritmi ve birinci derece atriyoventriküler blok saptanmış olmasına rağmen, başvuru EKG'lerinde genellikle spesifik olmayan ST-T değişiklikleri görülmektedir (4, 49-51).

Akciğer grafisi; rutin görüntüleme teknikleri arasında olmakla birlikte birçok hastada normal saptanmaktadır. En çok görülen bulgular arasında plevral efüzyon, bilateral parakardiyak infiltrasyon, fokal konsolidasyonlar ve atelettazi yer almaktadır. COVID-19'lu hastalara kıyasla çok daha az görülmesi ile birlikte MİS-C

tanılı çocukların yalnızca üçte birinde akciğer grafisi bulgusu mevcuttur. Bununla birlikte MİS-C tanılı hastalarda plevral efüzyonun daha sık olduğu görülmüştür (7).

Kullanılan diğer görüntüleme teknikleri arasında yer alan Toraks Bilgisayarlı Tomografi'deki bulgular akciğer grafisi ile benzerlik göstermektedir. Buzlu cam görüntüsü en yaygın bulgular arasındadır. Abdominal görüntülemeler içinde yer alan Abdominal Ultrasonografi ve Abdominal Bilgisayarlı Tomografi'de serbest sıvı, asit, terminal ileit, mezenterik lenfadenit ve perikolesistik ödem dahil bağırsak ve mezenterik inflamasyon bulguları görülebilmektedir (47,48).

2.1.7. Tanı Kriterleri

Yeni 2019 Koronavirüs Hastalığı ile ilişki bu hiperinflamatuvar sendromu tanımlamak ve tanı kriterlerini optimize etmek çok önemlidir. Hastalığın ortaya çıktığı ilk dönem yapılan klinik, epidemiyolojik, immünolojik ve prognostik spektrumdaki yetersizlikler dağınık vaka bildirimlerine sebep olmuş olsa da günümüzde hastalığı tanımlamaya yönelik ortak tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Vaka tanımı için kullanılan kriterler, farklı sağlık kurumları arasında çeşitli farklılıklar göstermektedir (5, 54, 55). WHO ve CDC tarafından ortaya konan vaka tanımları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Her iki tanımda da yüksek ateş ve inflamatuvar belirteçler, en az iki organ sistemi tutulumu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti kanıtı mevcut olup; hastalık için diğer olası nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

Tablo 2. MIS-C tanımlamasında kullanılan CDC ve WHO Vaka Tanı Kriterleri (5, 54)

CDC VAKA TANI KRİTERLERİ	WHO VAKA TANI KRİTERLERİ
4 kriterin tümü karşılanmalıdır.	6 kriterin tümü karşılanmalıdır.
1. Yaş < 21	1. Yaş 0-19
2. Aşağıdakilerin tümünü içeren MİS-C ile	2. >3 gün devam eden ateş yüksekliği

uyumlu klinik belirtiler ✓ Ateş yüksekliği: ✓ ≥ 24 saat süreyle ölçülen ateş $>38,0^{\circ}\text{C}$ veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş yüksekliği ✓ İnflamasyonun laboratuvar kanıtı: CRP, ESR, LDH, fibrinojen, Prokalsitonin, D-dimer, feritin, interlökin-6, ferritin yükseliği ve nötrofili, lenfopeni, hipoalbuminemi ✓ Çoklu Organ Sistemi Tutulumu (2 veya daha fazla organ sistemi içermeli) • Kardiyovasküler sistem (şok, troponin yüksekliği, BNP yüksekliği, anormal ekokardiyogram, aritmi) • Solunum (pnömoni, akut respiratuvar distres, pulmoner emboli) • Böbrek (Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği) • Nörolojik (nöbet, felç, aseptik menenjit) • Hematolojik (koagülopati) • Gastrointestinal (karın ağrısı, kusma, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme, ileus, gastrointestinal kanama) • Dermatolojik (eritroderma, mukozit, diğer döküntüler) ✓ Hastaneye yatmayı gerektiren ağır hastalık	3. Çoklu sistem tutulumunun klinik belirtileri (aşağıdakilerden en az ikisi) ✓ Döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz inflamasyon belirtileri (ağız, eller veya ayaklar) ✓ Hipotansiyon veya şok ✓ Kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormallikler (ekokardiyografik bulgular veya yüksek troponin/BNP) ✓ Koagülopati kanıtı (uzamış PT veya aPTT; yükselmiş D-dimer) ✓ Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma veya karın ağrısı)
3. Başka bir olası alternatif teşhisin olmaması	4. Yüksek inflamasyon belirteçleri (ESR, CRP, Prokalsitonin...)
4. Yakın zamanda veya mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti ▪ Pozitif SARS-CoV-2 PZR ▪ Pozitif seroloji ▪ Pozitif antijen testi ▪ Son 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti	5. Bakteriyel sepsis ve stafilokok, streptokok toksik şok sendromları dahil olmak üzere başka belirgin mikrobiyal inflamasyon nedeninin olmaması 6. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı ▪ Pozitif SARS-CoV-2 PZR ▪ Pozitif seroloji ▪ Pozitif antijen testi ▪ COVID-19 olan bir kişiyle temas

2.1.8. Tedavi, Yönetim ve Prognoz

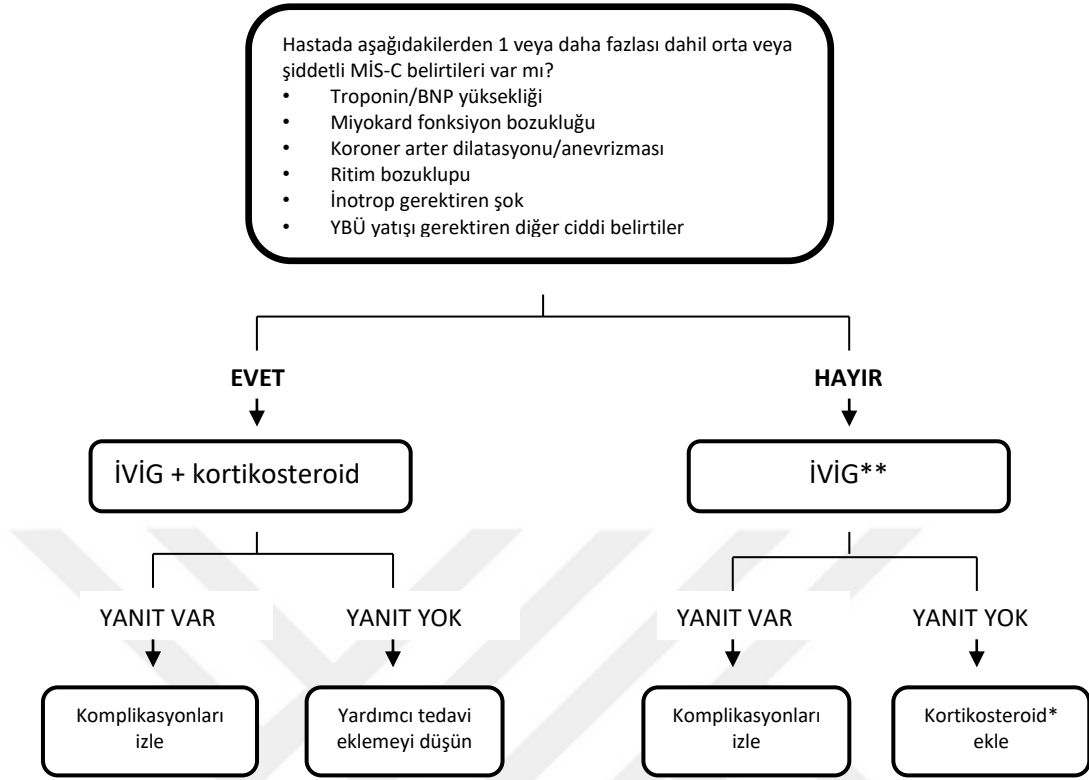
Multisistem İnflamatuvar Sendrom'da hastalığın yönetimi ve tedavisi pandemi süreci boyunca gelişmiştir. Yapılan çalışmalar hastaların hiperinflamasyon ve organ sistemi tutulumu yönünden araştırılmasını, yakın izlemini ve destekleyici spesifik tedaviler ile agresif tedaviyi önermektedir (10).

Hastalıkta tanı kriterlerini karşılayan çoğu hastanın tedavisi hastane ortamında gerçekleştirilmektedir. Çocuğun iyi görünmesi ve yakın klinik takibin sağlanması şartıyla, hafif semptomları olan seçilmiş hastaları ayaktan tedavi ile yönetmek mümkün olabilmektedir. Bununla birlikte, hafif düzeyde etkilenen hastaların yönetimi merkezden merkeze değişmektedir.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tedavisinin temelini İVİG replasmanı oluşturmaktadır. Hastalığın akut inflamatuvar fazı sırasında, kardiyak tutulumu olan çocuklarda hemodinamik bozulma ve hastalık seyri sırasında aritmik değişiklikler görülebilmektedir. Kardiyak fonksiyonların aralıklı ekokardiyografiler ile değerlendirilmesi, BNP ve troponin düzeylerinin takibi tedaviye rehberlik etmektedir. Amaç, yeterli hemodinamik stabilite ve sistemik perfüzyonun sağlanması amacıyla uygun destekleyici tedavilerin verilmesidir. Kardiyak tutulumu olan tüm hastalar için İVİG/kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Ek müdahaleler hastalığın ciddiyetine ve tedaviye verilen cevaba bağlıdır.

Tedavideki kortikosteroid kullanımı standardize edilmemiş olup, İVİG tedavisi ile birlikte yönetimin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Kortikosteroid tedavi; inotrop desteği gerektiren şok, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, koroner arter değişiklikleri, kardiyak marker yükseklikleri gibi orta veya şiddetli MİS-C belirtileri; MAS veya sitokin fırtınasını düşündüren İVİG tedavisine rağmen devam eden ateş yüksekliği, inflamatuvar belirteçlerin yüksek seyretmesi, laboratuvar ve klinik koagülopati bulgularının olması durumunda tedaviye eklenmelidir (57). MİS-C tedavisinde kortikosteroidleri destekleyen kanıtlar, hastaların yaklaşık yüzde 30 ila 60'ının değişen dozlarda glukokortikoidlerle tedavi edildiği vaka serileri mevcuttur (6, 7, 43, 58).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan izlenen hastalar için uygun İVİG replasmanı ve kortikosteroid tedavi seçimine yönelik yaklaşım Şekil 1'de özetlemektedir.



** 2 gr/kg dozunda, 8 ila 12 saat sürede, tek bir infüzyon şeklinde uygulanır. Obezitesi olan çocuklar için dozlama ideal vücut ağırlığına göre yapılır. Belirgin kardiyak disfonksiyonu olan hastaların, tek bir infüzyonda tam dozun hacim yükünü tolere edemeyeceği durumlarda, 2 güne bölünmüş dozlar şeklinde verilebilmektedir. İlk dozdan sonra iyileşme göstermeyen çocuklara ikinci doz İVİG uygulanabilmektedir.

*İntravenöz metilprednizolon 2 mg/kg/gün bölünmüş 2 doz şeklinde başlanılmakta, klinik iyileşme sağlandıktan sonra eşdeğer bir oral prednizolon/prednizon dozuna geçirilerek iki ila dört hafta içinde azaltılarak kesilmektedir (57). Yaşamı tehdit eden durumlarda; intravenöz metilprednizolon 30 mg/kg/doz dozunda (maksimum 1 gr), pulse steroid şeklinde kullanılabilir, ancak bununla ilgili çok az destekleyici veri bulunmaktadır (57).

Şekil 1. MİS-C tanılı hastalarda İVİG ve kortikosteroid tedavi yaklaşımı (78)

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanılı hastalar koagülopatiyeye eğilim yaratan çeşitli hematolojik bozukluklar olması nedeniyle derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil venöz tromboemboliler ile karşılaşma riski altındadırlar (62, 63). Şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu ve koroner arter anevrizması olan hastalarda trombüs ve buna bağlı miyokard enfarktüsü görülebilecek diğer komplikasyonlar arasındadır.

Antitrombolitik tedavideki genel yaklaşımlar kliniğe göre önemli ölçüde değişkenlik göstermekle birlikte çoğu hastada düşük doz 3-5 mg/kg/gün asetil salisilik asit (ASA) tedavisi tercih edilmektedir (78).

Venöz tromboemboli öyküsü olan veya mevcut hastalık sürecinde venöz tromboemboli geçiren, şiddetli ventikül disfonksiyonu, büyük ve dev koroner arter anevrizması ve tetkiklerinde D-dimer seviyesi yüksek olan hastalarda; kanama bozukluğu, trombositopeni ve aktif kanaması olmadığı sürece aspirin tedavisine ek olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile terapötik antikoagülasyon sağlanması önerilmektedir. Diğer yandan santral venöz kateter, konjenital kalp hastalığı, immobilizasyon, oral kontraseptifler, obezite, malignite, prematürite, operasyon, sistemik enfeksiyon, travma, inflamatuvar barsak hastalığı, kemoterapötikler (asparaginaz), faktör-5 leiden mutasyonu, protein S ve C eksikliği gibi kalıtsal trombofililer, antifosfolipid sendrom, nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı gibi durumlar da hastalarda venöz tromboz gelişmesi için diğer risk faktörleridir. Bu hastalarda da aspirine ek olarak DMAH tedavisi başlanması düşünülmelidir (78).

Terapötik antikoagülasyon uygulanma endikasyonu olmayan yoğun bakım ünitesi izlemi gerektiren, şiddetli MİS-C belirtileri olan hastalara da profilaktik DMAH başlanması önerilmektedir. Daha az şiddetli MİS-C kliniğinde olan terapötik antikoagülasyon endikasyonu olmayan, hastanede yatan hastalar için düşük doz aspirine ek olarak bir antikoagülan uygulama kararı, hastalığın doğasının venöz tromboemboli için majör bir risk faktörü olduğu düşünülürse, tromboz riski ve kanama riski kıyaslanarak bireysel tedavi yoluna gidilmelidir (78).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanılı hastalar mevcut çoklu organ yetmezliği nedeniyle şok tablosu ile başvurabilmektedirler. Bu çocuklarda ilk basamakta intravenöz sıvı replasmanı kullanılmakla birlikte, genel olarak dirençli vazodilatör şok görülebilmektedir. Çocuklarda sıvıya dirençli şok tedavisi için tercih edilen vazoaktif ajanlar epinefrin, norepinefrindir. Şiddetli sol ventikül disfonksiyonu ile başvuran çocuklarda milrinon eklenmesinin tedaviye yardımcı olabildiği görülmüştür. Hemodinamik olarak unstabil seyreden hastaların kardiyak monitörize izlenmesi gelişebilecek kardiyak disritmiler yönünden önemlidir. Aritmilerin derhal tespit edilip müdahale edilebilmesi için aralıklı EKG çekilmesi gerekmektedir. Şiddetli sol ventikül disfonksiyonu olan hastalarda intravenöz diüretikler ve milrinon, dopamin, dobutamin gibi inotropik ajanlar tercih edilmektedir. Fulminan hastalık durumlarında, ekstrakorporeal membran

oksijenasyonu (ECMO) veya ventriküler destek cihazı şeklinde mekanik hemodinamik destek gerekli olabilmektedir (78).

Klinik kötü seyreden olgularda basit veya ileri solunum desteği gerekebilmektedir. Hastaların ihtiyaçlarına uygun olarak yüksek akışlı nazal kanül (HFNC), invaziv olmayan mekanik ventilasyon (NİMV) veya invaziv mekanik ventilasyon (İMV) yoluyla ek oksijen desteği verilmektedir. Çalışmalar ileri solunum desteği alan hastaların önemli bir bölümünün yoğun bakım ünitesinde izlendiğini ve bu hastalarda gelişebilecek olan şok, akut böbrek hasarı durumlarında vazoaktif/inotropik ilaç tedavisi, renal replasman tedavisi (RRT) ve ECMO uygulandığı bildirilmektedir (10).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom'un septik şok ve toksik şok sendromunu taklit eden belirti ve bulgularla kendini göstermesi nedeniyle, çoklu sistem tutulumu ve şok ile başvuran hastalarda, kültür sonuçları gelene kadar olası sepsise yönelik olarak hızlı geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Uygun ampirik tedavi yaklaşımı, seftriakson ve vankomisin şeklindedir. Seftarolin ve piperasilin-tazobaktam, özellikle akut böbrek hasarı olan çocuklar için alternatif bir tedavi yaklaşımı olabilmektedir. Toksin aracılı hastalık ile uyumlu özellikler veya klinikte eritrodermi özelliğinde bulguları olan hastalarda klindamisin tedaviye eklenmelidir. Hastada klinik stabilitenin sağlanması, kültür sonuçlarının negatif saptanması sonrasında olası sepsisin dışlanması ile birlikte antibiyotikler kesilebilmektedir (78).

Antiviral tedavilerin SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımı olmakla birlikte MİS-C tedavisindeki rolü bilinmemektedir. Bu tür tedaviler, hastada COVID-19 ile ilişkili klinik özellikler olmadıkça nadiren uygulanmaktadır (56). MİS-C'nin, SARS-CoV-2 ile enfeksiyon sonrasında gelişen sistemik bir yanıt durumu olması sebebiyle birçok hasta SARS-CoV-2 PZR negatiftir. Diğer yandan, aktif enfeksiyonun göstergesi olan PZR testinin pozitif saptanması ile birlikte bazı hastalarda hastalık sürecine katkıda bulunacağı düşünülerek antiviral tedaviler kullanılabilir.

Bir tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü olan infliksimab, başlangıç tedavisi olarak İVİG ile birlikte veya devam eden inflamasyon, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu olan, hemodinamik olarak instabil hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir (59, 60). İnfliksimabın başlangıç tedavisinde rutin

yerini almasından önce etkinliğini doğrulamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Tokilizumab, anakinra, remdesivir olmak üzere bir dizi anti-inflamatuar ve biyolojik ajan kullanımının da hastalık tedavisindeki yeri bildirilmektedir (9).

İnterlökin-1 inhibitörleri (anakinra, canakinumab), İnterlökin-6 inhibitörlerinin (tokilizumab) yararları ve riskleri belirsiz olması ile birlikte pediatrik popülasyonda kullanımı konusunda hastalığın ciddiyetine ve aktif inflamasyonun belirteçlerine bağlı olarak bireysel karar verilebilir (7, 61).

Hastalarda tedavi kılavuzları oluşturmak için iyi tasarlanmış klinik çalışmalardan elde edilen yüksek kaliteli kanıtlar gereklidir. Kesin kanıtların yokluğunda spesifik tedavi, destekleyici bakım ve yoğun bakım uzmanları, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, kardiyologlar, hematologlar, immünologlar ve romatologları içeren multidisipliner bir yaklaşımın klinik yönetimin sağlanmasında çok önemli olduğuna inanılmaktadır.

Hastaların taburculuk sonrasında takibine yönelik yaklaşım KH ve viral miyokarditli çocukların takine benzer şekildedir. Hastalığın uzun vadeli kardiyovasküler komplikasyonlarının bilinmemesi nedeniyle kardiyovasküler tutulumu olmasa dahi hastalar taburculuk sonrasında en az bir kez, gerekirse aralıklı ekokardiyografi ile takip edilmelidir. Kardiyak tutulumu olan hastaların birçoğunda koroner arter anevrizma seviyelerinde ve ritim bozukluklarında düzelme, ventrikül fonksiyonlarında iyileşme olduğu görülmüştür (45, 56, 61, 67, 68). Hastalarda kardiyak fonksiyonlar tamamen düzelene kadar en az 3-6 ay kadar fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır (64, 65).

Hastalarda taburculuk sonrasında yapılan multidisipliner takiplerde yaygın kas zayıflığı, azalmış egzersiz kapasitesi, gastrointestinal semptomlar, disfoni, anosmi, anksiyete ve duygudurum bozukluklarının uzun süre devam ettiği görülmüştür (66). Çoğu hastada inflamatuvar belirteçler 6 hafta, kalp ve böbrek fonksiyonlarının 6 ay gibi bir sürede normaleştiği gözlemlenmiştir (66).

MİS-C tanısı konulan hastalardaki potansiyel artışın yeterli şekilde yönetilebilmesi için uygun hazırlıkların yapılması gerekmektedir. Mevcut çoklu organ tutulumu kliniği nedeniyle yapılan yoğun bakım müdahalelerine rağmen kısa vadeli komplikasyonların olmaması ile birlikte hastalık genel olarak iyi prognozla seyretmektedir (10, 11). Çocukların büyük çoğunluğu hayatta kalmakla birlikte

özellikle kardiyakvasküler sistem tutulumu ve yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda az sayıda ölüm bildirilmiştir (47, 43, 61). Devam eden hastalık seyri nedeniyle mevcut bilgiler ışığında daha fazla epidemiyolojik, klinik, immünolojik ve genetik araştırmalar ile hastaların uzun vadeli takip çalışmaları yapılarak yaşamı tehdit eden bu durumun daha iyi anlaşılması gerekmektedir (10, 11).

2.2. SAĞLIK EKONOMİSİ

Tüm dünya sağlık hizmetlerine ayrılan kaynaklar milli gelirin önemli bir bölümünü oluşturmakla birlikte yetersiz kalmaktadır. Sağlık alanında yaşanan teknolojik gelişmeler, insanların yüksek yaşam beklentisi ile birlikte pahalı ilaçların getirdiği yüksek maliyetler nedeniyle ekonomik kaynakların doğru şekilde kullanılması ve kısıtlı kaynaklardan en verimli şekilde yararlanma gerekliliği büyük önem arz etmektedir (69, 72).

Sağlık ekonomisi, “sağlık hizmetlerinin maliyetleri ve sağlık sonuçlarının karşılaştırılması ile ilgilenen ekonomik bir bilim dalı” olarak tanımlanmaktadır. Sağlık ekonomisinin amacı sağlıktan kar etmek değil, kısıtlı kaynakları klinik etkinlik, tekbik verimlilik ve hasta güvenliği için en uygun koşullarda insan sağlığı için kullanımını arttırmaktır (70). Sağlık ekonomisinin konusu, sağlık hizmetlerinin ekonomik analizidir. Sağlık ekonomisi yalnızca ekonomistlere özel bir alan değil, sağlık kurumlarının yöneticileri ve hastane işletmecileri başta olmak üzere tüm sağlık profesyonelleri bu bilim dalı ile ilgilenmelidirler (70).

2.2.1. Sağlık Kuruluşlarında Maliyet Analizi

İşletme yönetiminde başarılı olabilmenin ana koşullarından biri, sektör ve kuruluş amacından bağımsız olarak, üretilen mal ve hizmetlerin ne kadara mal olduğunun bilinmesidir. Sağlık hizmeti maliyeti, sağlık kurumlarının sağlık hizmetini üretebilmesi için sarfettiği üretim faktörlerinin para ile ölçülebilen değeridir.

Sağlık kuruluşlarındaki maliyetler; polikliniklerde poliklinik maliyeti, kliniklerde ve yoğun bakımlarda hasta günü, laboratuvarlarda tetkik, radyolojide görüntüleme, ameliyathanelerde ameliyat, diyalizde seans maliyeti vb. olarak ifade edilmektedir. Bu maliyetler hem hastane genelinde hem de her birim için ayrı ayrı

hesaplanabilmektedir. Ayrıca kliniklerde hastalık tedavi maliyetleri, ameliyathanelerde ameliyat çeşitlerinin maliyetleri, laboratuvarlarda her bir tetkikin maliyetinin de hesaplanması gerekmektedir (71).

Hastanelerde maliyet hesaplamasının başlıca amaçları şunlardır:

- Hastane verimini ve daha çok verim elde etme imkânlarını araştırmak,
- Hastanenin gelişimi ve karlılığı üzerindeki etkilerini göstermek,
- Maliyetleri azaltmak,
- İleriye dönük ekonomik planlamayı yapmak,
- Tedavi niteliğini düşürmeden maliyeti aynı düzeyde tutabilmek,
- Toplam ve birim maliyetleri belirlemek,
- Gider denetimlerini sağlamak,
- Verimliliği yükseltmek,
- Planlama kalitesini arttırmak,
- Yarar ve maliyet karşılaştırmalarını yapabilmek,
- Gelir-gider-hacim ve maliyet etkililik analizi için gerekli maliyet verilerinin elde edilmesi,
- Maliyetlerin izlenmesi ve denetlenmesini sağlamak,
- Paranın doğru yönetimini sağlamak (71)

2.2.2. Maliyet Analizi Aşamaları

Sağlık kurumlarında maliyet analizi çalışmalarında yedi aşamalı bir süreç izlenmektedir:

- Çıktıların belirlenmesi
- Gider bölümlerinin tanımlanması
- Gider çeşitlerinin belirlenmesi
- Giderlerin dağıtımı
- Yönetim ve destek gider yerlerindeki giderlerin, yardımcı ve esas gider yerlerine dağıtımı
- Yardımcı ve esas gider yerlerinin toplam ve birim maliyetlerin hesaplanarak maliyet fonksiyonlarının oluşturulması

- Sonuçların raporlanması'dır (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN KAPSAMI VE AMAÇLARI

Çalışmamızda, MİS-C tanısı ile yatarak tedavi gören hastalarda başvuru ve izlem sürecinde tanı ve ayırıcı tanıya yönelik yapılan incelemeler ve uygulanan tedaviler maliyet analizi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonuçları ile hastaların tanı ve tedavi sürecinin hız kazanacağı, erken tanı ve uygun yaklaşım ile hastanede kalış süresinin kısılacağı düşünülmektedir. Mevcut sürecin maliyet analizi ile değerlendirilmesinin sağlık maliyetine etkisini belirleme yolunda önemli bir adım olacağına inanıyoruz.

3.2. HASTA KRİTERLERİ VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde MİS-C tanısı ile yatırılarak takip edilmiş olgular dahil edildi.

3.2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Arşivden dosyası elde edilemeyenler, çalışma formundaki gerekli bilgilerin eksik elde edilmiş olduğu ve 0-1 ay hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.3. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü

Hastanemizde 1 Nisan 2020 – 1 Nisan 2021 tarihleri arasında toplamda 67 hastanın MİS-C tanısı ile yatırılarak izlendiği tespit edildi. Örneklem sayısı belirlenirken %95 güven aralığında z skoru 1,96 kabul edilerek evren büyüklüğü

bilinen gruptan çalışılacak gerekli olgu sayısı 58 olarak belirlendi (Open epi). Veri toplama yönteminin retrospektif olması sebebiyle verilerine ulaşılamayan veya eksik elde edildiği hastalar dışlandığında, çalışmaya 59 hasta dahil edilmiştir. Hastaların CDC'nin vaka tanı kriterlerine uygun olarak Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanısı konulan hastalar olmasına dikkat edilmiştir (Tablo 2).

3.3.ÇALIŞMANIN UYGULANIŞI VE TEKNİĞİ

3.3.1. Çalışmanın Niteliği ve Türü

Bu çalışma ilaç dışı, girişimsel olmayan, tanımlayıcı, kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı.

3.3.2. Veri Toplama

3.3.2.1. Hasta Verilerinin Toplanması

Hastalar, ilgili ICD-10 tanı kodları ile hastane veritabanı taramasıyla tanımlanmış, ardından veriler nazofarengeal SARS-CoV-2 PZR ve pozitif serum serolojisi sonuçları ile eşleştirilerek değerlendirilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesi amacıyla araştırmacı tarafından; hastalar cinsiyet, yaş, komorbid hastalık durumu, başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, ateşli geçen gün süresi, laboratuvar değerlendirmeleri, görüntüleme yöntemleri, konsültasyon istemleri, SARS-CoV-2 PZR ve antikor testleri, hospitalizasyon süresi, yoğun bakım/serviste izlem durumu, eşlik eden organ sistem tutulumları, uygulanan tedaviler, izlemde gelişen ileri tedavi ihtiyaçları (inotrop, trombolitik-antiagregan tedavi, biyolojik ajan uygulanması, diyaliz-plazmaferez-transfüzyon ihtiyacı), temel ve ileri solunum desteği (>%30 O₂, NİMV, İMV) gibi durumlarını içeren bir olgu rapor formu üzerinden değerlendirilmişlerdir (EK-1). İlgili bilgiler hastane bilgi sistemi ve hasta dosyalarından saptanarak olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

3.3.2.2. İzlem Maliyeti Verilerinin Toplanması

Çalışmada hastaların izlem süresince yapılan tetkik ve uygulanan tedavi maliyetleri 4 başlık altında incelenmektedir. Tedavi ve sağaltım masrafları (günlük yatak ve muayene masrafı, istenen ek konsültasyonlar, biyokimyasal, mikrobiyolojik

ve radyolojik tetkikler), ilaç masrafları (kullanılan ilaçlar ve transfüzyonlar), İVİG masrafı, sarf malzeme masrafları.

Hastaların maliyet verileri için hastanenin fatura birimlerinden, hastaların Sosyal Güvenlik Kurumu'na (SGK) gönderilen çıkış fatura bilgileri elde edilmiş ve veri değerlendirme formuna kaydedilmiştir (EK-1). Hasta faturaları hastanemizde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) fiyatlandırmaları ve kuralları temel alınarak hesaplanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Sağlık Uygulama Tebliği Fiyatlandırmaları

İşlemler	Maliyeti
Hemogram	3,44 TL
Biyokimya	29,18 TL
Koagülasyon	45,38 TL
Ferritin	5,74 TL
Troponin	10,34 TL
Sars-CoV-2 Antikor	18,4 TL
Sars-CoV-2 PZR	183,65 TL
Akciğer Grafisi	7,82 TL
Abdominal Ultrasonografi	27,36 TL
Toraks Ultrasonografi	13,67 TL
Toraks Bilgisayarlı Tomografi	63,23 TL
Abdominal Bilgisayarlı Tomografi	63,23 TL
Ekokardiyografi	21,61 TL
Elektrokardiyografi	2,47 TL
Holter Elektrokardiyografi	49,49 TL
Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	74,71 TL
Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme	74,71 TL
Elektroensefalografi	41,66 TL
Günlük servis yatış ücreti	44 TL
Günlük yoğun bakım yatış ücreti	1485 TL

Pandemi bakım hizmeti (servis)	666,74 TL
Pandemi bakım hizmeti (yoğun bakım)	1056,73 TL
İlaç infüzyonu (1 adet)	9,32 TL
Konsültasyon	6,6 TL
İlaçlar/Trasfüzyon	1 flakon/ampül/adet
Genivig 5 gr/100 ml	3205,55 TL/4283,15 TL/3984,31 TL
Intratect (SSK) 10 gr/200 ml &	7717 TL
İntratect (SSK) 5 gr/100 ml &	3871 TL
Nanogam 5 gr/100 ml	3957,77 TL/4101,32 TL
Metilprednizolon	6,9 TL
DMAH	14,85 TL
ASA	0,14 TL
Albümin	685,55 TL
Eritrosit Süspansiyonu	86,2 TL
Dopamin	4,63 TL
Dobutamin	14,34 TL
Adrenalin	0,91 TL
Noradrenalin	3,67 TL
Milrinon	29,3 TL
Amoksisilin-klavulanik asit	18,49 TL
Gentamisin	1,99 TL
Hidroksikloronin	17,32 TL
Klindamisin	8,65 TL
Lopinavir/ Ritonavir &	11 TL
Meropenem	24,33 TL
Sefazolin	9,67 TL
Seftriakson	9,55 TL
Sefotaksim	12,32 TL
Teikoplanin	54,7 TL
Vankomisin	15,03 TL

& : İlgili ilaçlar SSK kapsamında olması nedeniyle hasta faturalarına yansıtılmamış olup; analizlerin en uygun doğruluk çerçevesinde yapılması amacıyla SUT-kodları kullanılarak kullanıldığı dönem içindeki fiyatları verilerimize yansıtılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (Released 2017, Armonk, NY: IBM Corp.) paket programında gerçekleştirildi. Tanımlayıcı örnek istatistikleri olarak; kategorik değişkenler için birim sayısı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ($m \pm ss$), ortanca (M), en küçük değer (min), en büyük değer (max) değerleri kullanıldı. Dağılım ölçütü olarak, ortalama/SD veya ortanca/IQR kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında, bağımlı ve bağımsız gruplar için student t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için ise yerine göre Wilcoxon veya Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için Pearson Ki-kare testi uygulandı. Tüm hipotez kontrolleri 0,05 önem seviyesinde gerçekleştirildi ($p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi).

3.5. ETİK KURUL İZNİ VE HELSİNKİ BİLDİRGESİNE UYGUNLUK

Çalışmamız SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 636 protokol numarası ile değerlendirildi ve 04.11.2021 tarihli 2021/17-05 numaralı karar ile onay aldı. Etik kurul onay formu EK-2'de görülmektedir. Ek olarak çalışmamız İyi Klinik Uygulamalar ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkeleri ile uyum içinde yürütülmüş olup çalışma sırasında yerel yasalara ve yönetmeliklere bağlı kalındı.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmanın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı yoktur.

3.7. ÇALIŞMA TASARIMI, ATIF YÖNTEMİ VE BENZERLİK ORANI

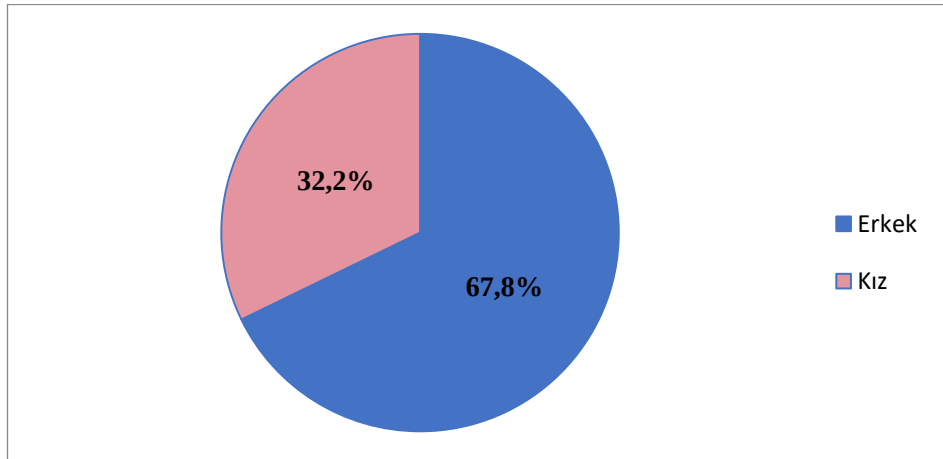
Çalışmanın tasarımı üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6'ncı madde 1 ve i bendlerine uygun olarak, EK-4'te belirtildiği üzere STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzuna uygun hazırlandı.

Atıf yapılan kaynaklara metin içinde ve kaynakça bölümünde Vancouver stiline uygun olarak atıf yapıldı. Çalışmamızın benzerlik oranı Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak filtreleme uygulanmadan oluşturulan orijinallik raporunda %9 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Nisan 2020 - Nisan 2021 tarihleri arasında MİS-C tanısı ile yatırılarak izlenen 59 olgu dahil edildi.

Çalışmanın %67,8'si erkek (n = 40), %32,2'si kız (n= 19) olgulardan oluşmaktadır. Hastalık insidansında erkek olgu sayısındaki yükseklik dikkati çekmektedir (Şekil 2). Olguların ortalama tanı yaşı $7,7 \pm 4,2$ yıldır (en küçüğü 4 aylık, en büyüğü 16,5 yaşında) .

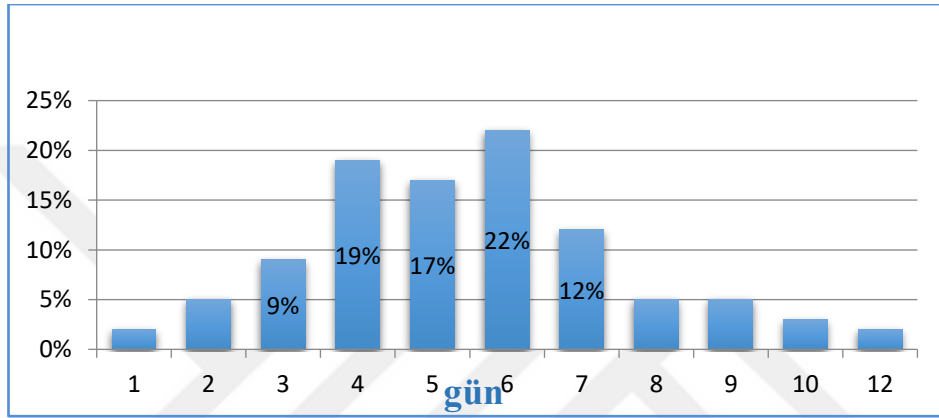


Şekil 2. Olguların cinsiyet dağılımı

Olgular altta yatan kronik hastalıkları yönünden incelendiğinde; 46 (%78) olgu sağlıklı, 13 (%22) olguda komorbidite saptandı. Bunların içinde; 7 (%11,9)

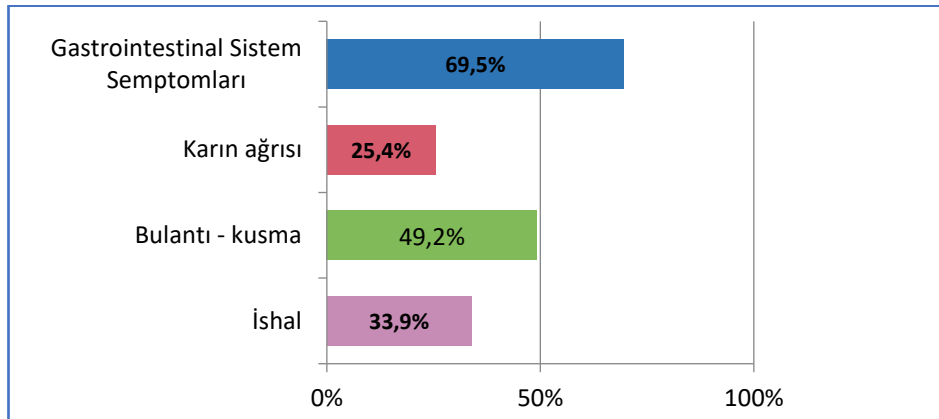
olguda obezite, 4 (%6,8) olguda astım, 3 (%5) olguda prematürite ve 1 olguda konjenital kalp hastalığı, genetik sendrom, immün yetmezlik mevcuttur.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom’da tanı kriterlerinden biri olan ateş yüksekliği, çalışmamızda tüm (%100) olgularda mevcuttur. Ortanca ateşli gün süresi 5 gün (IQR 4 - 7) olup, süre en az 1 ile en fazla 12 gün olacak şekilde değişmektedir (Şekil 3).



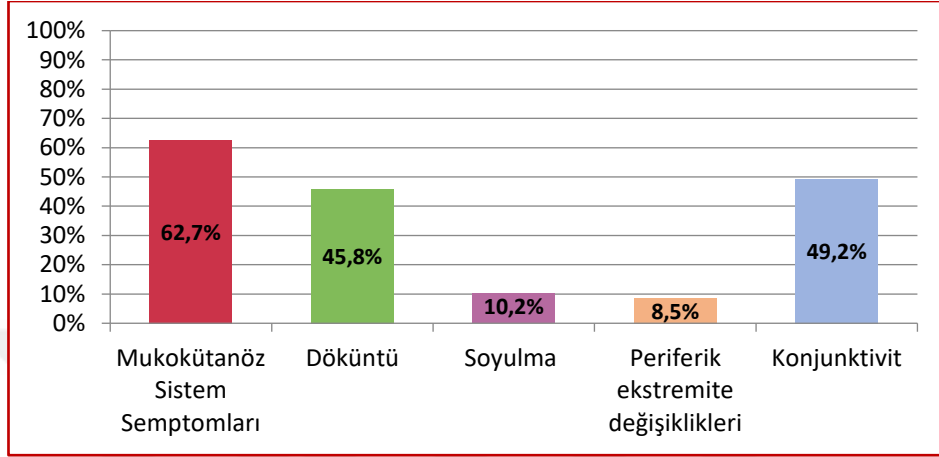
Şekil 3. Olguların ateşli gün sayısına göre dağılımı

Olguların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde 41 (%69,5) olgu gastrointestinal sistem semptomları ile başvurmuş; 29 (%49,2) olguda bulantı-kusma, 20 (%33,9) olguda ishal, 15 (%25,4) olguda karın ağrısı mevcuttur (Şekil 4).



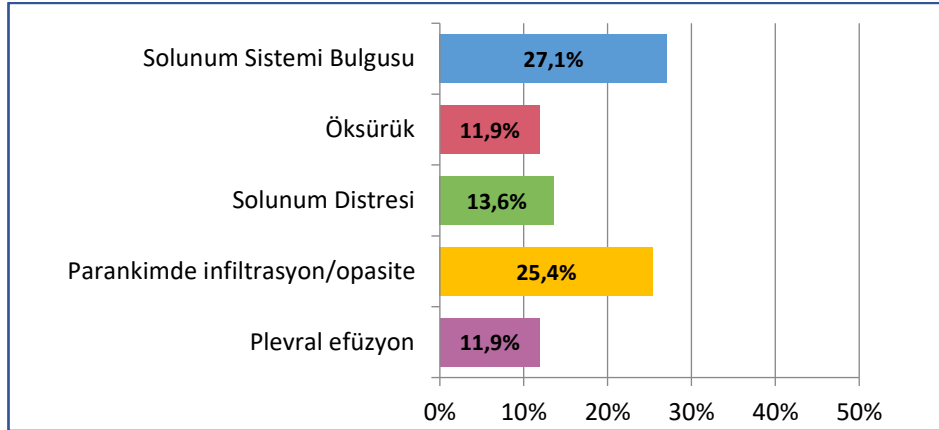
Şekil 4. Olgularda gastrointestinal sistem semptomların değerlendirilmesi

Mukokütanöz sistem bulguları 37 (%62,7) olguda saptanmış olup; 29 (%49,2) olguda konjunktivit, 27 (%45,8) olguda döküntü, 6 (%10,2) olguda soyulma, 5 (%8,5) olguda periferik ekstremitte değişiklikleri gözlemlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Olgularda mukokütanöz sistem bulgularının değerlendirilmesi

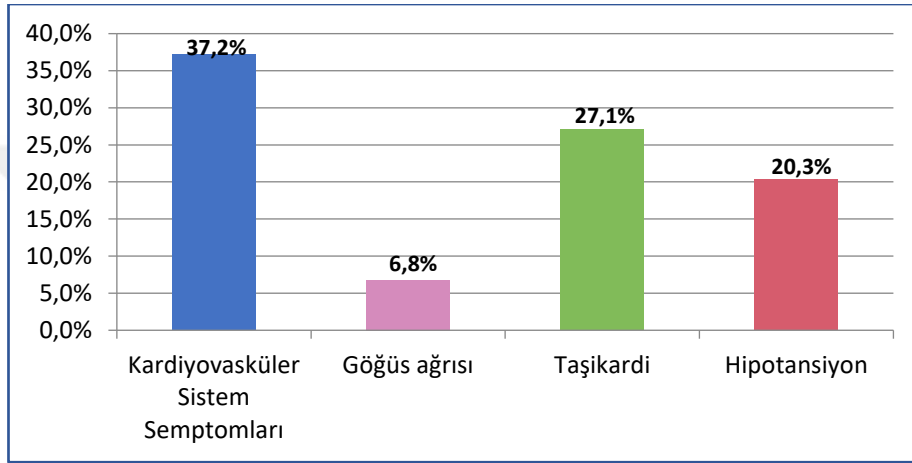
Solunum sistemi bulguları 16 (%27,1) olguda mevcut olup; 7 (%11,9) olgu öksürük, 8 (%13,6) olgu solunum distresi yakınması ile başvurdu. Olguların akciğer grafisi görüntülemeleri değerlendirildiğinde 15 (%25,4) olguda akciğer parankiminde infiltrasyon/opacitye, 7 (%11,9) olguda plevral efüzyon saptanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Olgularda solunum sistemi bulgularının değerlendirilmesi

Akciğer grafisinde plevral efüzyon saptanmış olan olguların tümünde kardiyovasküler sistem tutulumu mevcut olup; aradaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p<0,05$).

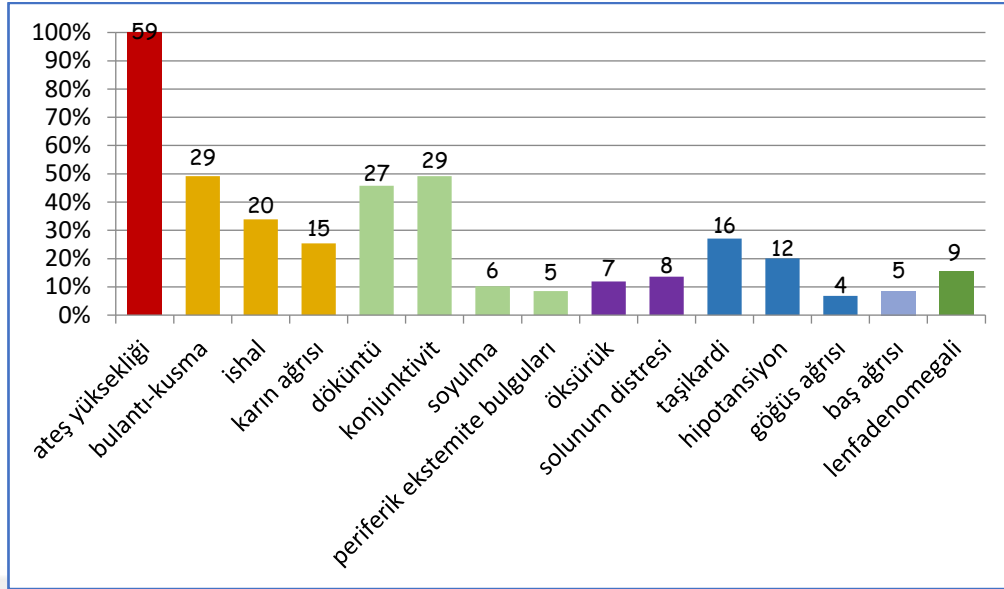
Kardiyovasküler sistem semptomları 22 (%37,2) olguda saptanmış olup; 4 (%6,8) olguda göğüs ağrısı, 16 (%27,1) olguda taşikardi ve 12 (%20,3) olguda hipotansiyon belirlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Olgularda kardiyovasküler sistem bulgularının değerlendirilmesi

Nörolojik sistem semptomları 9 (%15,3) olguda mevcut olup; 5 (%8,5) olguda baş ağrısı, 6 (%10,2) olguda nörokognitif yakınmalar mevcuttur. 1 hastada muayenede meninks irritasyon bulgusuna rastlanmıştır.

Tanı ve ayırıcı tanıda önemli olan servikal lenfadenomegali 9 (%15,3) olguda saptanmıştır. Olgularımızda etkilenen organ sistemlerine ilişkin semptomlar Şekil 8’de gösterilmektedir.



Şekil 8. Sistemlere göre olgu semptomlarının dağılımı

Olgular kardiyak fonksiyonunun değerlendirilmesi ve eşlik eden anomalilerin saptanması amacıyla ekokardiyografi ile değerlendirildi. 33 (%55,9) olguda anormal ekokardiyografi bulguları, 28 (%47,5) olguda mitral yetmezlik, 5 (%8,5) olguda triküspit yetmezliği, 5 (%8,5) olguda aort yetmezliği, 1 olguda pulmoner yetmezlik, 3 (%5,1) olguda perikardiyal efüzyon, 2 (%3,4) olguda koroner arter dilatasyonu saptanmıştır. Miyokardiyal disfonksiyona bağlı olarak görülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) azalması çalışmamızda 11 (%18,8) olguda mevcut olup; 2 olguda LVEF < %45, 5 (%8,5) olguda LVEF %45-55 ve 4 (%6,8) olguda sınırda sistolik fonksiyon bozukluğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Olgularda ekokardiyografi bulguları

<i>Ekokardiyografi Bulgusu</i>	<i>n (%)</i>
Mitral yetmezlik	28 (47,5)
Aort yetmezliği	5 (8,5)
Triküspit yetmezlik	5 (8,5)
Pulmoner yetmezlik	1 (1,7)
Koroner arter dilatasyonu	2 (3,4)
Perikardiyal efüzyon	3 (5,1)
Sistolik disfonksiyon	11 (18,8)

Olguların laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinde 49 (%83,1) olguda hematolojik parametrelerde bozukluk mevcuttur. 18 (%30,5) olguda anemi, 10 (%16,9) olguda lökositoz, 24 (%40,7) olguda nötrofili, 36 (%61) olguda lenfopeni ve 21 (%35,6) olguda trombositopeni saptanmıştır (Tablo 5).

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde 57 (%96,6) olguda C-reaktif protein ve 40 (%67,8) olguda ferritin düzeyleri yüksek, 7 (%11,9) olguda albümin düzeyleri düşük bulunmuştur. Koagülasyon parametreleri değerlendirildiğinde 52 (%88,1) olguda fibrinojen, 45 (%76,3) olguda D-dimer ve kardiyak belirteçlerden troponin düzeyleri 16 (%27,1) olguda yüksek saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Olgularda laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Laboratuvar Bulgusu	Sayı (n=59)	Yüzde (%)
Anemi, g/dL &	18	30,5%
Lökositoz, $10^3/uL$ &	10	16,9%
Nötrofili, $10^3/uL$ &	24	40,7%
Lenfopeni, $10^3/uL$ ^a	36	61%
Trombositopeni (<150 $10^3/uL$)	21	35,6%
Kreatinin yüksekliği, mg/dL &	20	33,9%
Albümin (<3 g/dL)	7	11,9%
C-reaktif protein yüksekliği (>0,5mg/dL)	57	96,6%
Ferritin (>200 $\mu g/L$)	40	67,8%
Troponin (>0,06 ng/mL)	16	27,1%
Fibrinojen (>400 mg/dL)	52	88,1%
D-dimer (>500 ng/ml)	45	76,3%

Notlar: &= yaşına uygun düzey aralığından yüksek değerler kabul edildi. a= <1 yaş için 3000 uL, >1 yaş 1000 uL altı değerler kabul edildi.

Olguların laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmesi sonrasında elde edilen ayrıntılı veri sonuçları Tablo 6'de görülmektedir.

Tablo 6. Olguların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Laboratuvar Testi	Sonuç	En düşük değer	En yüksek değer
Hemoglobin (g/dL)	12,00 ± 1,38 &	8,6	15,5
Lökosit (10 ³ /mm ³)	10,78 ± 4,79 &	2,13	22,82
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	7,27 (IQR 4,94 - 11,24)	1,03	16,29
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	1,21 (IQR 0,79 - 1,21)	0,18	7,28
Trombosit (10 ³ /mm ³)	189 (IQR 122 - 189)	61	546
Kreatinin (mg/dL)	0,6 (IQR 0,5 - 0,7)	0,5	3
Sodyum (mmol/L)	134,34 ± 3,5 &	127	141
Fosfor (mg/dL)	3,6 ± 0,96 &	1,8	6,5
Albümin (g/dL)	3,76 ± 0,51 &	2,24	5,12
C-reaktif protein (mg/dL)	13,67 ± 8,82 &	0,02	35,71
Ferritin (µg/L)	354,39 (IQR 161,48 - 769,1)	49,8	5546,83
Troponin (ng/mL)	0,001 (IQR 001 - 0,08)	0,001	0,582
D-dimer (ng/mL)	862 (IQR 514 - 1460)	150	9924
Fibrinojen (mg/dL)	610 ± 204,5 &	190	1495

Not: &=Kolmogrov-Smirnov >0.05, normal dağılım gösteren verilerdir.

Çalışmada 59 (%100) olguya SARS-CoV-2 antikor/PZR testlerinden en az biri uygulandı. 48 (%81,4) olguda SARS-CoV-2 serolojisi pozitif, 5 (%8,5) olguda SARS-CoV-2 PZR testi pozitif saptanarak hastalardaki COVID-19 maruziyeti kanıtlanmıştır. 8 (%8,5) olgunun hem PZR hem serolojik testleri negatif/belirsiz olup; bunlarda COVID-19 pozitif bir bireyle epidemiyolojik bağlantı mevcuttur (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların SARS-CoV-2 PZR-Antikor-Temas ilişkisi

TEMAS			ANTİKOR TESTİ			Toplam Olgu
			Negatif	Pozitif	Bilinmiyor	
Yok	PZR TESTİ	Negatif	0	22	0	22
		Pozitif	1	2	2	5
	Toplam Olgu		1	24	2	27
Var	PZR TESTİ	Negatif	5	24	3	32
		Pozitif	0	0	0	0
	Toplam Olgu		5	24	3	32

Olguların laboratuvar parametreleri ile yoğun bakım ihtiyacı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 8); troponin, ferritin, D-dimer ve lenfosit düzeyi ile olguların izlediği klinik arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkili saptanmıştır ($p=0.000$, $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.002$). Yoğun bakım ihtiyacı olan olgularımızdaki akut faz değerindeki bu yükseklikler literatür verilerini destekler ölçüde önemlidir.

Hipoalbüminemi saptanan olguların tümü yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olup, hipotalbüminemi ile olguların yoğun bakım ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.000$).

Trombositopeni ile ilişkili yoğun bakım ihtiyacı değerlendirildiğinde trombositopenisi olan olguların %42,9'u, olmayan olguların %26,3'ünün yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir ($p=0.193$).

Tablo 8. Laboratuvar parametrelerinin olguların izlem kliniği ile ilişkisi

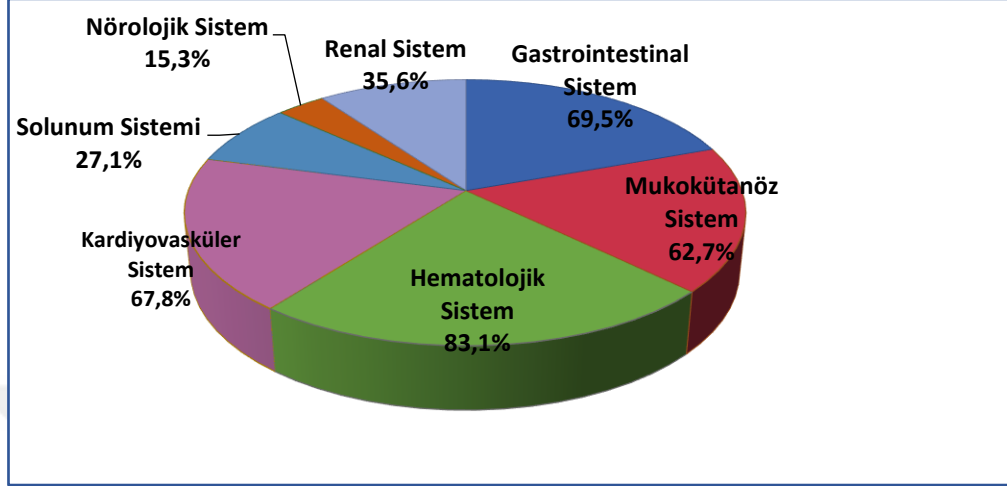
	Değişkenler	Servis	Yoğun Bakım	p-değeri
Lenfosit ^β	Normal	21(91,3%)	2(8,7%)	0.002*
	Lenfopeni	19(52,8%)	17(47,2%)	
Trombosit ^β	Normal	28(73,7%)	10(%26,3)	0.193
	Trombositopeni	12(57,1%)	9(42,9%)	
Albümin [†]	Normal	40(76,9%)	12(23,1%)	0.000***
	Hipoalbüminemi	-	7(100%)	
D-dimer [†]	Normal	14(100%)	-	0,002*
	Yüksek	26(57,8%)	19(42,2%)	
Troponin ^β	Normal	36(83,7%)	7(16,3%)	0,000***
	Yüksek	4(25%)	12(75%)	
Ferritin ^β	Normal	18(94,7%)	1(5,3%)	0,002*
	Yüksek	22(55%)	18(45%)	

^β: Pearson Chi-Square Test, [†]: Fisher's Exact Test

* $p<0,01$ önem düzeyinde anlamlı, *** $p<0,001$ önem düzeyinde anlamlı

Olgularda yapılan tetkikler ışığında genel sistem tutulumları değerlendirildiğinde; 37 (%62,7) olguda mukokütanöz, 41 (%69,5) olguda

gastrointestinal, 16 (%27,1) olguda solunum, 9 (%15,3) olguda nörolojik, 40 (%67,8) olguda kardiyovasküler, 49 (%83,1) olguda hematolojik ve 21 (%35,6) olguda renal sistem tutulumu görülmüştür (Şekil 9).



Şekil 9. Olgularda genel sistem tutulumlarının dağılımı

Olguların yaşı ve kardiyovasküler sistem tutulumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,01$). Kardiyovasküler sistem tutulumu olan olguların ortalama yaşı $8,8\pm3,9$ yıl, kardiyovasküler sistem tutulumu olmayan olguların ortalama yaşı $5,5\pm4,1$ yıl; ve şok tablosu gelişen hastalarda ortalama yaş $9,7\pm4,3$ yıl, şok tablosu gelişmeyen hastalarda ortalama yaş $6,7\pm3,8$ yıl saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Kardiyovasküler sistem tutulumu ve şok tablosu ile olgu yaşlarının değerlendirilmesi

Değişkenler	N(%)	$\bar{x}\pm ss$	p-değeri
Kardiyovasküler Sistem Tutulumu ^a			
VAR	40 (67,8)	8,8±3,9	.005*
YOK	19 (32,2)	5,5±4,1	
Şok ^a			
VAR	20 (33,9)	9,7±4,3	.007*
YOK	39 (66,1)	6,7±3,8	

^a: Bağımsız Örneklem t Test, * $p<0,01$ önem düzeyinde anlamlı

Olgularda kullanılan tedaviler değerlendirildiğinde; 57 (%96,6) olguya İVİG, 26 (%44,1) olguya İVİG+kortikosteroid, 35 (%59,3) olguya DMAH, 33 (%55,9) olguya ASA tedavisi uygulanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Olgularda kullanılan Anti-inflamatuar ve Antikoagülan tedaviler

Tedavi	N	%
İVİG	57	96,6
Kortikosteroid	26	44,1
İVİG + kortikosteroid	26	44,1
DMAH	35	59,3
ASA	33	55,9

Serviste izlenen olguların %50'si DMAH tedavisi alırken, bu oran yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda %78,9'lara yükselmekte olup; yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda DMAH tedavisi anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. DMAH tedavisi ile servis ve yoğun bakımda izlem ilişkisi

DMAH ^ß	Servis	Yoğun Bakım	p-değeri
Var	20 (50,0%)	15 (78,9%)	0.034**
Yok	20(50%)	4 (21,1%)	

^ß: Pearson Chi-Square Test, ** $p<0,05$ önem düzeyinde anlamlı

İntravenöz immunglobülin+kortikosteroid yaklaşımı tercih edilen olgular değerlendirilmiş olup (Tablo 12); kombine tedavi uygulan olguların ortalama yaşı $9,1\pm3,8$ yıl, uygulanmayan olguların ortalama yaşı $6,7\pm4,3$ yıl olup; olguların yaşı ve İVİG+kortikosteroid tedavisi arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p=0,028$).

Tablo 12. İVİG+kortikosteroid kombinasyonu ile olgu yaşlarının değerlendirilmesi

Değişkenler	N(%)	$\bar{x}\pm ss$	p-değeri
İVİG+kortikosteroid ^a			
EVET	26(44,1)	$9,1\pm3,8$	.028**
HAYIR	33(55,9)	$6,7\pm4,3$	

^a: Bağımsız Örneklem t Test, ** $p<0,05$ önem düzeyinde anlamlı

Olgularda İVİG+kortikosteroid tedavi tercihini belirleyen değişkenler Tablo 13'de gösterilmiştir. Buna göre; orta-ağır klinik seyirli olguların %66,7'si, hafif klinik seyirli olguların %33,3'ünde tedaviye kortikosteroid eklenmiştir ($p=0,061$). Steroid tedavi tercihi ile olguların klinik düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamasına karşın; bir üst basamak olan İVİG+kortikosteroid tedavisinin orta-ağır klinik seyirli olgularda daha sıklıkta kullanıldığı görülmektedir.

Serviste takip edilen olguların %35'i, yoğun bakımda takip edilen olguların %63,2'sinde İVİG+kortikosteroid tedavisi tercih edilmiş olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,042$).

Lenfopenisi olan olguların %55,6'sı ve trombositopenisi olan olguların %61,9'u İVİG+kortikosteroid tedavisi başlanmış olup, aradaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,026$ ve $p=0,04$).

Sistolik disfonksiyonu olan hastaların %81,8'inde İVİG+kortikosteroid kombinasyon tedavisi tercih edilmiş olup, miyokard disfonksiyonu ile tedaviye steroid eklenmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,007$).

İntravenöz immünglobulin+kortikosteroid tedavisi verilen olgularda taşikardi ve hipotansiyon bulguları değerlendirilmiştir. Taşikardi ile İVİG+kortikosteroid tedavi tercihi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamasına karşın; mevcut tedavi verilen olguların %83,3'ünde hipotansiyon mevcut olup; aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,576$ ve $p=0,002$).

Tablo 13. İVİG+kortikosteroid tedavi tercihi ile ilişkili değişkenler

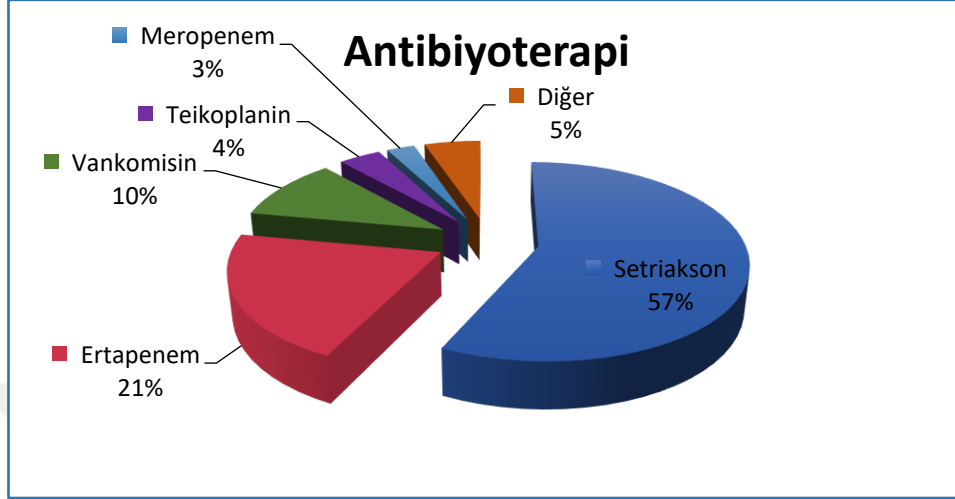
		İVİG+Kortikosteroid Kombinasyonu		
Değişkenler		Evet	Hayır	p-değeri
Klinik Düzey ^β				
	Hafif	11 (33,3%)	22 (66,7%)	0.061
	Orta-Ağır	15 (57,7%)	11 (42,3%)	
İzlem Kliniği ^β				
	Servis	14 (35%)	26 (65%)	0.042**
	Yoğun Bakım	12(63,2%)	7 (36,8%)	
Laboratuvar Parametreleri				
Lenfosit ^β	Normal	6 (26,1%)	17 (73,9%)	0.026**
	Lenfopeni	20 (55,6%)	16 (44,4%)	
Trombosit ^β	Normal	13 (34,2%)	25 (65,8%)	0.04**
	Trombositopeni	13 (61,9%)	8 (38,1%)	
D-dimer ^β	Normal	2(14,3%)	12(85,7%)	0.01
	Yüksek	21 (46,7%)	24 (53,3%)	
LVEF [†]	Normal	17 (35,4%)	31 (64,6%)	0.007*
	Azalmış	9 (81,8%)	2 (18,2%)	
Taşikardi ^β	Var	8 (50%)	8 (50%)	0.576
	Yok	18(41,9%)	25 (58,1%)	
Hipotansiyon ^β	Var	10(83,3%)	2 (16,7%)	0.002*
	Yok	16 (34%)	31 (66%)	

^β: Pearson Chi-Square Test, [†]: Fisher's Exact Test

*p<0,01 önem düzeyinde anlamlı, **p<0,05 önem düzeyinde anlamlı

Çalışmada 50 (%84,7) olguya antibiyoterapi verildi. %57 olguya seftriakson, %21 olguya ertapenem, %10 olguya vankomisin, %4 olguya teikoplanin, %3 olguya meropenem ve %5 olguya diğer tedaviler uygulanmıştır. Antibiyoterapiler bazı olgularda birlikte kullanılmış olup, kliniği kötü seyreden 1 olguya ertapenem, teikoplanin, vankomisin, meropenem ve gentamisin ile kombine tedavi verilmiştir. (Şekil 10).

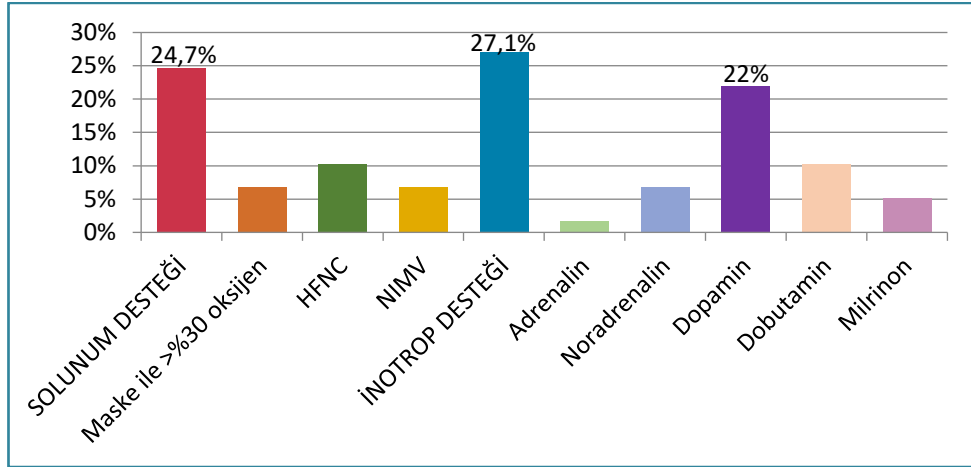
Antiviral tedavi 3 (%5,7) olguya verilmiş olup; 2 (%3,4) olgu Favipiravir, 1 olgu Lopinavir ile Ritonavir tedavisi almıştır.



Şekil 10. Olgularda antibiyotik tedavi dağılımı

Klinik kötüleşen olgulara ileri ve destek tedavi uygulandı. Solunum sistem desteği verilen 14 (%24,7) olgu mevcuttur. Bunlardan; 4 (%6,8) olgu >%30 oksijen ile maske, 6 (%10,2) olgu HFNC, 4 (%6,8) olgu NİMV ile takip edilmiştir. İzlemde şok tablosu gelişen 20 (%33,9) olgudan kardiyovasküler sistemi desteklemek amacıyla 16 (%27,1) olguya inotrop verilmiştir. 13 (%22) olgu dopamin, 6 (%10,2) dobutamin, 4 (%6,8) olgu noradrenalin, 3 (%5,1) olgu milrinon, 1 (%1,7) olgu adrenalin infüzyonu uygulanmıştır (Şekil 11).

İzlemdeki 2 (%3,4) olguya eritrosit süspansiyonu, 19 (%32,2) olguya albümin verildi. 1 olguya plazmaferez uygulanmıştır.



Şekil 11. Olgularda ileri solunum ve kardiyovasküler sistem destek ihtiyacı

Tablo 14. İnotrop tedavi durumu ile olguların izlendiği klinik ve yoğun bakım yatış süreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

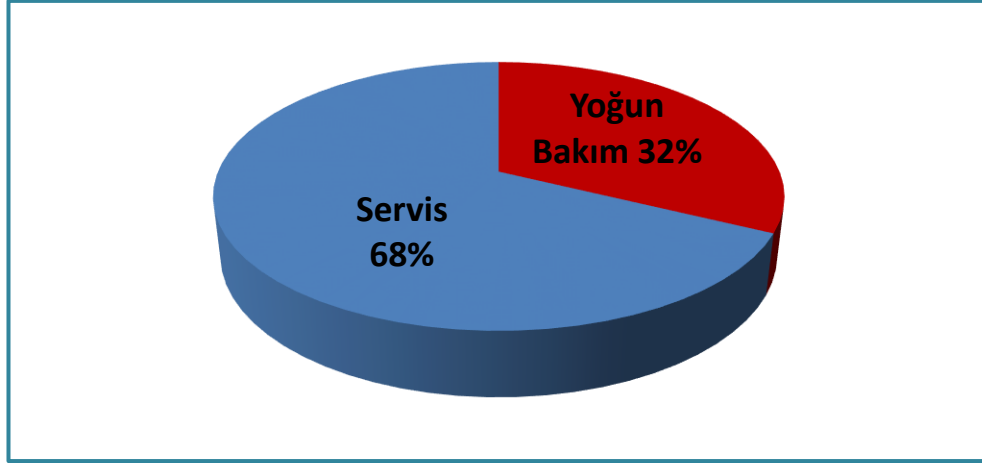
Değişkenler		İNOTROP		P
		Var	Yok	
Klinik ^β	Yoğun bakım	75,0%	16,3%	.000***
	Servis	25,0%	83,7%	
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün) ^a		3,25±2,56	0,58±1,45	.001

^β: Pearson Chi-Square Test, ^a: t Test

*** $p < 0,001$ önem düzeyinde anlamlı

Yukarıdaki Tablo 14'te görüldüğü gibi inotrop verilen olguların izlem klinikleri ve yoğun bakım yatış süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p < 0.001$ ve $p = 0.01$). İnotrop alan olguların %75'inin yoğun bakım ihtiyacı olurken, inotrop almayan olguların %83,7'sinin serviste tedavi gördüğü görülmektedir. Bu farklılığın etkisi ile inotrop uygulanan hastaların yoğun bakım yatış sürelerinin uygulanmayan hastalara göre daha yüksek ve aradaki farkın yaklaşık 2,6 gün olduğu görülmüştür. İnotrop uygulanan hastaların yoğun bakımda daha uzun süre tedavi aldıkları görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 59 olgu içerisinde 40 (%67,8) olgu serviste, 19 (%32,2) olgu yoğun bakımda takip edilmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. Olguların takip edildikleri kliniklere göre dağılımı

Hastalıkta literatür verilerinin de desteklediği üzere erkek cinsiyet ağırlıkta olmasına rağmen; cinsiyet ve yoğun bakım izlemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,599$).

Aşağıdaki Tablo 15'te görüldüğü gibi komorbidite durumuna göre olguların yoğun bakım veya serviste yatma olasılıkları değerlendirilmiş olup gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Diğer bir deyişle, komorbidite ve obezite olsun ya da olmasın hastaların büyük bir bölümünün serviste yatarak tedavi süreçlerini geçirdikleri gözlemlenmiştir.

Tablo 15. Komorbiditenin olguların yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkisi

Değişkenler	Servis	Yoğun Bakım	p-değeri
Komorbidite			
Var	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0.314
Yok	33 (71,7%)	13 (28,3%)	

†: Fisher's Exact Test

Hastanede ortalama izlem süresi 8 gün (IQR 7 – 12) olup, olgular en az 3, en fazla 22 gün izlenmişlerdir.

Yoğun bakımda izlenen olguların ortalama yaşı $10,5\pm3,6$ yıl, serviste izlenen olguların ortalama yaşı $6,4\pm3,8$ yıl olup; olguların yaşları ve izlem kliniği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p<0,01$)(Tablo 16).

Tablo 16. Olguların izlem kliniğine göre yaşlarının değerlendirilmesi

Değişkenler ^a	N(%)	$\bar{x} \pm ss$	P
Yoğun Bakım Ünitesi	19(32,2)	10,5 $\pm$ 3,6	.000***
Servis	40(67,8)	6,4 $\pm$ 3,8	

^a: Bağımsız Örneklem t Test, *** $p < 0,01$ önem düzeyinde anlamlı

Olguların takip edildiği kliniği belirleyen kardiyovasküler ve solunum sistemi ilişkili bulgular Tablo 17’de incelenmiştir. Buna göre olguların solunum desteği almaları ile yoğun bakımda takip edilmeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). Çalışmamızda solunum desteği alan olguların %57,1’i yoğun bakımda takip edilmiş olmakla birlikte, solunum desteği almayan olguların sadece %24,4’ünün yoğun bakımda takip edildiği görülmüştür. Bu sebeple olguların solunum desteği alması çok yüksek olasılıkla yoğun bakımda izleneceğinin bir göstergesidir.

Kardiyovasküler sistem tutulumu olan olguların %47,5’i yoğun bakımda takip edilirken, kardiyovasküler sistem tutulumu olmayan olguların hepsi serviste takip edilmiştir. Kardiyovasküler sistem tutulumu ile yoğun bakım ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$).

Olguların yoğun bakım ihtiyacı ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında dikkati çeken bir ilişki mevcuttur. Miyokard disfonksiyonu olan olguların %81,8 gibi büyük bir bölümü yoğun bakımda takip edilmiş olup; aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0,001$).

Taşikardi ve hipotansiyon yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$ ve $p = 0,001$).

Tablo 17. Solunum ve Kardiyovasküler Sistem Bulgularının Olguların İzlem Kliniği ile İlişkisi

Değişkenler	Servis	Yoğun Bakım	p-değeri
Solunum Desteği [†]			
Evet	6(42,9%)	8(57,1%)	0,027**
HAYIR	34(75,6%)	11(24,4%)	
Kardiyovasküler Sistem Tutulumu ^β			
Evet	21(52,5%)	19(47,5%)	0,000***
HAYIR	19(100%)	-	
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu [†]			
AZALMIŞ	2(18,2%)	9(81,8%)	0,000***
NORMAL	38(79,2%)	10(20,8%)	
Taşikardi ^β			
Evet	7(43,8%)	9(56,3%)	0,016**
HAYIR	33(76,7%)	10(23,3%)	
Hipotansiyon [†]			
Evet	3(25%)	9(75%)	0,001
HAYIR	37(78,7%)	10(21,3%)	

^β: Pearson Chi-Square Test, [†]: Fisher's Exact Test

***p<0,001 önem düzeyinde anlamlı, **p<0,05 önem düzeyinde anlamlı

Olgular Tablo 18'de genel sistem tutulumları ve yoğun bakım ihtiyaçları yönünden değerlendirilmiş olup; kardiyovasküler sistem tutulumu olan olguların %47,5'i yoğun bakımda takip edilirken, kardiyovasküler sistem tutulumu olmayan olguların hepsi serviste takip edilmiştir. Kardiyovasküler sistem tutulumu ile yoğun bakım ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Hematolojik tutulumu olan olguların %38,8'i yoğun bakımda, hematolojik tutulumu olmayan olguların hepsi serviste takip edilmemiş olup; hematolojik tutulumu ile olguların yoğun bakım ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Solunum sistemi tutulumu olan hastaların %56,3'ü, solunum sistemi tutulumu olmayan hastaların %23,3'ü yoğun bakımda izlenmiş olup, solunum sistemi tutulumu ile hastaların yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Gastrointestinal, renal, nörolojik ve mukokütanöz sistem tutulumu ile yoğun bakım izlem ihtiyacı arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmamıştır ($p<0,05$).

Tablo 18. Genel sistem tutulumları ile servis ve yoğun bakım izlemi arasındaki ilişki

		Takip Edildiği Klinik		
Sistem Tutulumları		Servis	Yoğun Bakım	p-değeri
Kardiyovasküler Tutulumu ^β				
Var		21 (52,5%)	19 (47,5%)	0.000***
Yok		19 (100%)	-	
Solunum Sistemi Tutulumu ^β				
Var		7 (43,8%)	9 (56,3%)	0.016**
Yok		33 (76,7%)	10 (23,3%)	
Gastrointestinal Tutulumu ^β				
Var		28 (68,3%)	13 (31,7%)	0.902
Yok		12 (66,7%)	6 (33,3%)	
Renal Sistem Tutulumu ^β				
Var		13 (61,9%)	8 (38,1%)	0.472
Yok		27 (71,1%)	11 (28,9%)	
Hematolojik Sistem Tutulumu [†]				
Var		30 (61,2%)	19 (38,8%)	0.022**
Yok		10 (100%)	-	
Nörolojik Sistem Tutulumu [†]				
Var		5 (55,5%)	4 (44,5%)	0.45
Yok		35 (70%)	15 (30%)	
Mukokütanöz Sistem Tutulumu ^β				
Var		25 (67,6%)	12 (32,4%)	0.961
Yok		15 (68,2%)	7 (31,8%)	

^β: Pearson Chi-Square Test, [†]: Fisher's Exact Test

** $p<0,05$ önem düzeyinde anlamlı, *** $p<0,001$ önem düzeyinde anlamlı

Olgular literatür bilgileri destek alınarak (75) klinik durum ve izlemine göre hafif, orta-ağır olmak üzere 2 grup şeklinde incelenmiştir. 33 (%55,9) olgu hafif, 26 (%44,1) olgu orta-ağır olarak belirlenmiştir. Olguların yaşı ile hastalık düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p<0,05$). Hafif düzey klinikteki olguların ortalama yaşı $6,5\pm3,7$ yıl, orta-ağır düzey klinikteki olguların ortalama yaşı $9,2\pm4,3$ yıl bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo 19. Hastalık düzeyine göre olgu yaşlarının değerlendirilmesi

Değişkenler ^β	N(%)	$\bar{x}\pm ss$	P
Hastalık Düzeyi			
Orta – Ağır	26 (44,1)	$9,2\pm4,3$	.012**
Hafif	33 (55,9)	$6,5\pm3,7$	

^β: Pearson Chi-Square Test, ** $p<0,05$ önem düzeyinde anlamlı

Aşağıda Tablo 20’de görüldüğü üzere hastaların takip edildikleri yer ve klinik düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,01$).

Tablo 20. Olguların klinik düzeyleri ile takip edildikleri kliniklerin karşılaştırılması

KLİNİK ^β DÜZEYİ	TAKİP EDİLEN KLİNİK				Toplam
	<i>Enfeksiyon Hastalıkları</i>		<i>Çocuk Yoğun Bakım</i>		
	<i>Kliniği</i>		<i>Ünitesi</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Hafif	30	90,9	3	9,1	33 (100)
Orta - Ağır	10	38,5	16	61,5	26 (100)
Toplam	40	67.8	19	32.2	60 (100)
β: Pearson Chi-Square Test, <i>p</i> <0,01 önem düzeyinde anlamlı					

^β: Pearson Chi-Square Test, $p<0,01$ önem düzeyinde anlamlı

Olguların klinik düzeyi ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo 21’de gösterilmektedir. Lenfosit seviyelerine bakıldığında, hafif düzeyde hastalık geçiren hastaların %73,9’unda normal seviyede lenfosit bulunurken, orta-ağır düzeyde

hastalık geçiren hastalarda %55,6 oranında lenfopeni bulunduğu görülmüştür. Dimer seviyeleri incelendiğinde ise, hafif klinik düzeye sahip olguların %78,6'sında normal seviyede D-dimer bulundururken, orta-ağır klinik düzeydeki olguların %51,1'inde yüksek düzeyde D-dimer seviyeleri görülmektedir. D-dimer seviyesi normal olan olguların hafif düzeyde klinik seyirde olduğu net bir şekilde görülürken, yüksek seviyede D-dimer bulunduran olguların hastalık düzeylerinin hafif veya orta-ağır seyretme olasılığının eşit olduğu dikkat çekmektedir. Verilerimizde lenfosit ($p<0.05$) ve D-dimer ($p<0.05$) seviyesinin hastalık düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığı görülmüştür.

Albümin seviyesi ile olguların klinik düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer yandan trombosit seviyesi ile olguların klinik düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 21. Laboratuvar parametreleri ile hastalık düzeyi ilişkisi

Hastalık Düzeyi			
Değişkenler	Hafif	Orta-Ağır	p-değeri
Lenfosit ^β			
Normal	17 (73,9%)	6 (26,1%)	0.034**
Lenfopeni	16 (44,4%)	20 (55,6%)	
Trombosit ^β			
Normal	21 (55,3%)	17 (44,7%)	0.889
Trombositopeni	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
Albümin [†]			
Normal	32 (61,5%)	20 (38,5%)	0.024**
Düşük	1(14,3%)	6 (85,7%)	
Dimer [†]			
Normal	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0.048**
Yüksek	22 (48,9%)	23 (51,1%)	

^ß: Pearson Chi-Square Test, [†]: Fisher's Exact Test

** $p<0,05$ önem düzeyinde anlamlı

Sistem tutulumları ile olguların klinik düzeyi arasındaki ilişki Tablo 22’de değerlendirilmiştir. Buna göre; solunum sistemi tutulumu olan olguların %68,8’i, olmayan olguların %34,9’u orta-ağır klinikte olup; solunum sistemi tutulumu ile olguların klinik düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki kabul edilmiştir ($p<0,05$). Solunum sistemi tutulumunun MİS-C tanılı olgularda az görülmesi ile birlikte orta-ağır klinik düzeyde seyreden olgularda önemli bir bulgu olduğu saptanmıştır.

Kardiyovasküler sistem tutulumu ile hastalık düzeyi arasında istatistiksel yönden önemli düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Kardiyovasküler sistem tutulumu olan olguların %60’ı orta-ağır klinik düzeyde iken, kardiyovasküler sistem tutulumu olmayan olguların yalnızca %10,5’i orta-ağır klinik düzeyde olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler sistem tutulumu hastalık düzeyini belirlenmede en değerli belirleyicilerden biri olarak görülmektedir.

Tablo 22. Sistem tutulumları ile klinik düzey ilişkisi

		Hastalık Düzeyi		
Sistem Tutulumları		Hafif	Orta-Ağır	p-değeri
Kardiyovasküler Tutulum ^β				
Var		16 (40,0%)	24 (60,0%)	0.000***
Yok		17 (89,5%)	2 (10,5%)	
Solunum Tutulum ^β				
Var		5 (31,2%)	11 (68,8%)	0.02**
Yok		28 (65,1%)	15 (34,9%)	
Mukokütanöz Tutulum ^β				
Var		21 (56,7%)	16 (43,8%)	0.869
Yok		12 (54,5%)	10 (45,5%)	
Renal Tutulum ^β				
Var		9 (42,9%)	12 (57,1%)	0.133
Yok		24 (63,2%)	14 (36,8%)	
Hematolojik Tutulum [†]				
Var		25 (51,0%)	24 (49,0%)	0.161

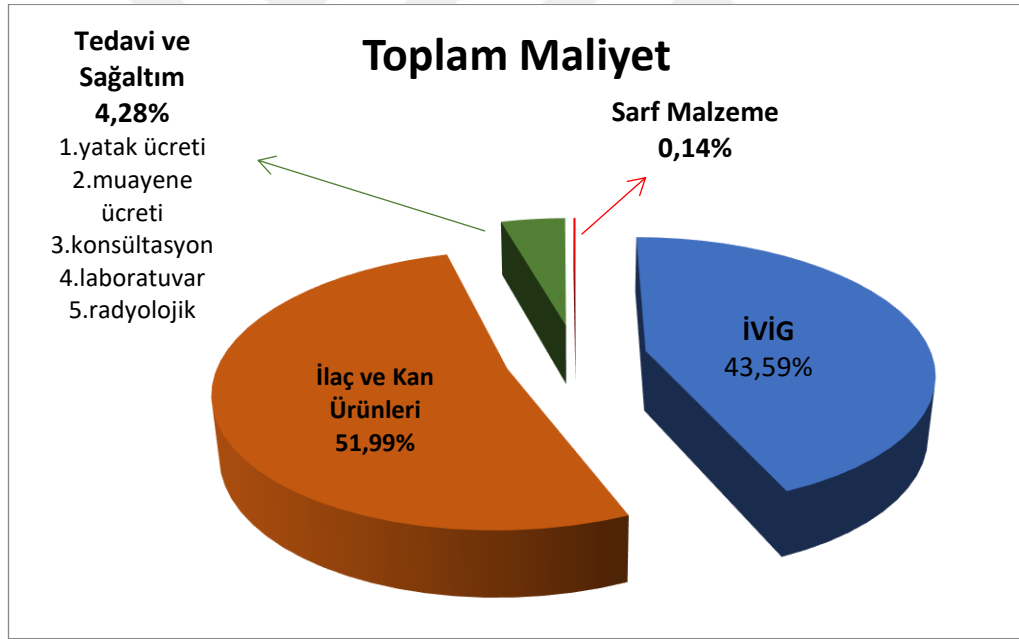
Yok	8 (80,0%)	2 (20,0%)	
Nörolojik Tutulum [†]			
Var	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0.488
Yok	30 (57,7%)	22 (42,3%)	

[‡]: Pearson Chi-Square Test, [†]: Fisher's Exact Test

***p<0,001 önem düzeyinde anlamlı, **p<0,05 önem düzeyinde anlamlı

MİS-C Tanılı Hastaların İzlem Maliyetlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki 59 olgunun toplam yatış maliyeti 6.605.411,53 ₺, İViG maliyeti 2.815.859,58 ₺, ilaç ve kan ürünleri maliyeti 3.357.963,99 ₺, tedavi ve sağaltım maliyeti 276.481,91 ₺, sarf malzeme maliyeti 9.048,68 ₺ saptanmıştır (Şekil 13).



Şekil 13. Toplam izlem maliyetinin giderlere göre dağılımı

Olgularda toplam ve kişi başına düşen maliyet dağılımları Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. Toplam ve kişi başına düşen maliyet gider dağılımları

Değişkenler	TOPLAM(₺)	Kişi başı ($\bar{x} \pm ss$ ₺)
Toplam İzlem Maliyeti	6.605.411,53	111.956,12 $\pm$ 74.917,14
Toplam İzlem Maliyeti (İVİG dışı)	3.643.494,58	61.754,14 $\pm$ 5.189,54
İVİG	2.815.859,58	47.726,43 $\pm$ 3.977,64
İlaç ve Kan Ürünleri	3.357.963,99	56.914,64 $\pm$ 5.117,02
Tedavi ve Sağaltım	276.481,91	4.686,13 $\pm$ 644,62
Sarf Malzeme	9.048,68	153,36 $\pm$ 24,4

Aşağıda Tablo 24’de görüldüğü gibi hastalık düzeyinin olguların toplam izlem maliyetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Her ne kadar hastalığı orta-ağır düzeyde olan bir hastanın ödediği tutar daha yüksek olsa da hafif düzeyde hastalığa sahip bir hastanın ödediği ortalama tutardan çok ayrılmadığı görülmektedir.

Tablo 24. Hastalık düzeyi ile toplam izlem maliyeti ilişkisi

Değişkenler	Hastalık Düzeyi ^a	N	$\bar{x} \pm ss$	t	P
Toplam Maliyet	Hafif	33	106.425,43 $\pm$ 68.443,53	-1.155	.253
	Orta-Ağır	26	127.822,31 $\pm$ 73.424,52		

^a: Bağımsız Örneklem t Test

Aşağıda Tablo 25’de görüldüğü gibi olguların sistem tutulumlarının toplam izlem maliyetleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 25. Sistem tutulumlarının toplam maliyete etkisinin değerlendirilmesi

Toplam Maliyet ^a	N	$\bar{x} \pm ss$	t	P
Kardiyovasküler Tutulum				
Var	40	125.730,85±71.975,70	-1.573	.121
Yok	19	95.062,40±65.483,79		
Solunum Tutulum				
Var	16	115.188,20±64.791,25	.044	.965
Yok	43	116.102,52±73.737,48		
Renal Tutulum				
Var	21	125.855,47±88.520,04	-.719	.478
Yok	38	110.327,74±59.585,13		
Nörolojik Tutulum				
Var	7	160.320,58±64.954,35	-1.802	.077
Yok	52	109.868,75±70.059,26		

^a: Bağımsız Örneklem t Test

Tablo 26. Solunum desteği ve İVİG+steroid tedavisi uygulanma durumlarının toplam maliyete etkisi

Değişkenler ^a	N	$\bar{x} \pm ss$	t	P
Solunum Desteği				
Hayır	45	110.985,46±74.698,41	-.945	.349
Evet	14	131.505,24±56.385,92		
İVİG+steroid Kombinasyonu				
Evet	26	115.853,16±42.290,14	-.199	.843
Hayır	33	112.326,28±90.022,97		

^a: Bağımsız Örneklem t Test

Yukarıdaki Tablo 26’da görüldüğü gibi olgulara uygulanan solunum desteği ve İVİG+steroid kombinasyon tedavisinin toplam maliyete etkisi incelenmiş olup olguların solunum desteği alıp almama durumlarının maliyet üzerinde istatistiksel olarak ayrıştırıcı bir etki yaratmadığı görülse de solunum desteği verilen olgulardaki ortalama 21.000 ₺ toplam maliyet farkı dikkat çekicidir ($p<0,05$). Diğer yandan,

İVİG+steroid kombinasyonu uygulanan ve uygulanmayan olguların toplam maliyetleri arasındaki farkın birbirine çok yakın olması nedeniyle anlamlı olmadığı görülmüştür ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi Aralık 2019'dan bu yana, dünya çapında çok yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanmıştır (6). Bununla birlikte, Nisan 2020'den bu yana, COVID-19'dan etkilenen çocuklarda çoklu organ sistemi tutulumunun görüldüğü, yoğun bakım ünitesinde izlem gerektiren ciddi hastalık vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Multisistem İnflamatuvar Sendrom olarak bilinen bu durumun çocuklarda kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum ve nörolojik sistem dahil olmak üzere birçok organ sistemleri tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür (8). Hastalıkta yaygın olarak ateş yüksekliği, gastrointestinal ve mukokütanöz semptomlar görülmektedir (4). İnflamatuvar belirteçler, koagülasyon ve kardiyak belirteçler önemli ölçüde yükselmiştir (5). Şok ve miyokardiyal disfonksiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler sistem tutulumu hastalıkta en önemli komplikasyonları oluşturmaktadır (77).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanılı hastalar yaygın olarak İVİG, antikoagülasyon ve sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilirler (54). Tokilizumab, anakinra, infliximab ve remdesivir dahil bir dizi anti-inflamatuvar, biyolojik ve antiviral ajan kullanımı bildirilmektedir. Hastalarda gelişebilecek kardiyovasküler sistem bozuklukları ve şok tablosu göz önüne alındığında, hastaların bir kısmında inotrop desteği, mekanik ventilasyon, diyaliz ve ECMO ihtiyacı dahil yoğun bakım yatışı gerektirecek çeşitli durumlar gelişebilmektedir (9). MIS-C ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için epidemiyoloji, hastalık spektrumu, klinik izlem ve özellikler, hastalık yönetimi ve sonuçları konusunda zamanında ve kesin bilgilere ihtiyaç vardır. Bu bilgiler, erken teşhis ve tedaviye yönelik etkili müdahalelerin geliştirilmesi amacıyla uygun tanıyı kolaylaştıracaktır (10).

Günümüze dek yapılan yayınlarda erkek ve kız çocuklar karşılaştırıldığında, hastalık insidansının erkek çocuklarda daha yüksek olduğunu gösteren araştırmalar ağırlıktadır (4, 6, 35, 38, 52, 67, 68, 80, 82). Miller ve arkadaşlarının (38) katıldığı 4470 olgunun dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışmada %59,9 ile hastalığın erkeklerde daha yüksek olduğu görülmüş, hastalığın 3.dalga incelemelerinde %62 ile erkeklerde görülme oranında anlamlı bir yükselme saptanmıştır ($p<0.001$). Yine Valverde ve arkadaşları (50) tarafından, Avrupa’da 55 merkezin katılımı ile yapılan 286 olguyu içeren bir çalışmada hastalık %67 ile erkeklerde daha yüksek oranlarda görülmektedir. Çalışmamıza 59 hasta dahil edilmiş olup, literatüre benzer şekilde erkek birey sayısı 40 (%67,8), kız birey sayısı 19 (%32,2) olarak saptanmıştır. Hastalık insidansında erkek bireylerdeki yükseklik çalışmamızda da dikkati çekmektedir. COVID-19’un erkek bireyler arasında daha yaygın olması nedeniyle COVID-19 ile temasın bir kriter sayıldığı MİS-C’da görülen bu yükseklik kaçınılmazdır (76, 81, 83).

Çalışmamıza dahil edilen 59 hastanın ortalama tanı yaşı $7,7\pm 4,2$ yıldır (4 ay-16 yıl) . Benzer şekil de Çiftdoğan ile arkadaşları (88) tarafından yapılan 28 merkezden toplam 614 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortanca tanı yaşı 7,4 (IQR 3,9-12) yıl ve Belot ile arkadaşları (90) tarafından yapılan Fransa’da 108 olgunun dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada ortanca tanı yaşı 8 (IQR 5-11) yıl saptanmıştır. MİS-C’de tanı kriterlerinin belirlenmesi ve asemptomatik SARS-CoV-2 vakalarının saptanması ile birlikte hastalık farkındalığının önemli ölçüde artmış olmasıyla ilişkili olarak günümüzde çok daha küçük yaşlarda tanı konulabilmektedir. Hastalarımız arasında en küçük olarak 4 aylık iken tanı konulan bir hasta bulunmaktadır. Abrams ve arkadaşlarının katıldığı, 1080 olguluk retrospektif bir süveyans çalışmasında median tanı yaşı 8 saptanmış olup, en küçük olgu 10 günlük bir bebek olarak bildirilmiştir (52).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanılı hastalarda klinik gidişin önemli belirleyicilerden biri de hastaların eşlik eden komorbiditeleridir. Çalışmamızda %22 hastada komorbidite mevcut olup bu hastalar incelendiğinde; %11,9’unda obezite, %6,8’inde astım, %5’inde prematürite, 1 hastada astıma eşlik eden besin alerjisi, atopik dermatit ve 1 hastada konjenital kalp hastalığı, genetik sendrom, immün yetmezlik olduğu görülmüştür. Literatüre bakıldığında Kaushik ve arkadaşlarının

(61) düzenlediği 655 vakalılık bir sistemik derlemede hastaların %23,3'ünde eşlik eden komorbidite saptanmış olup; çalışmamıza benzer şekilde hastaların %13,2'sinde obezite, %6'sında solunum sistemi, %0,9'unda kardiyovasküler sistem ilişkili komorbidite mevcuttur. Yine Özsürekcı ve arkadaşlarının (86) düzenlediği bir çalışmada hastaların %16,7'sinde komorbidite saptanmış olup; bunlar içinde en sık kronik akciğer hastalıkları (%6,7) ve obezitenin (%6,7) yer aldığı bildirilmiştir. Çalışmamızın verileri bu anlamda literatürle uyumlu görünmektedir.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom'da ateş yüksekliği CDC ve WHO vaka tanı kriterleri arasında en önemlilerinden biri olup, çalışmamızda tüm hastalarda başvuru semptomlarından biri olarak görülmektedir. Miller ve arkadaşları tarafından (38) Şubat 2020 – Temmuz 2021 tarihleri arasında yapılan 4470 olgulu en geniş kohort çalışmasında; hastaların tümünde ateş yüksekliği mevcut olup, ortalama ateşli gün süresi 5 (IQR 4-7) gün olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız ortalama ateşli gün süresinin 5 (IQR 4 - 7) gün olması ile mevcut veriler ile birebir örtüşmektedir. Yine Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) yaptığı bir diğer çalışmada hastaların tümünde ateş yüksekliği mevcut olup, ortalama ateşli gün süresi 5 (IQR 4 - 6) gün olarak bildirilmiştir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde ateş yüksekliğinin hastalıkta görülen en sık semptom ve hastalık tanısında öne geçen belirleyicilerden biri olduğunu söyleyebiliriz.

Gastrointestinal sistem bulguları hastalarda ateş yüksekliğinden sonra en sık görülen semptomları oluşturmaktadır (61). Kaushik ve arkadaşlarının oluşturduğu bir sistemik derlemede hastaların %70'i bulantı, kusma, ishal, gastroenterit, inflamatuvar barsak hastalığı benzeri semptomlarla başvurmuştur (61). Yine Devrim ve arkadaşları (85) tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada hastaların %35,2'sinde karın ağrısı, %36,3'ünde bulantı-kusma, %29,7'sinde ishal bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %69,5'inde gastrointestinal sistem bulguları mevcut; bunlardan %49,2'sinde bulantı-kusma, %33,9'inde ishal, %25,4'ünde karın ağrısı yakınması bulunmaktadır. Bu bilgilere bakıldığında bulgularımız literatür bilgileri ile benzerlik göstermekle birlikte; literatürde %85,6 gibi yüksek oranlarda gastrointestinal sistem semptomları bildiren çalışmalar da mevcuttur (11).

Hastalıkta belirleyici ve tanıda önemli rol oynayan bulgulardan biri de mukokütanöz semptomlardır. Çalışmamızda hastaların %62,7'sinde izlemde herhangi bir dönemde mukokütanöz lezyonlar gelişmiş olup; bunlar içinde %45,8 olguda döküntü, %49,2 olguda konjunktivit, %8,5 olguda periferik ekstremitte değişiklikleri, %10,2 olguda ciltte soyulmaya rastlanmıştır. Ahmed ve arkadaşlarının (3) çalışmasında hastaların %56,2'sinde ve Radia ve arkadaşlarının (60) çalışmasında hastaların %42'sinde döküntü gelişmiştir. Konjunktivit ile ilişkili literatürler incelendiğinde; Godfred-Cato ve arkadaşlarının (43) 570 olguyu içeren tek merkez çalışmasında hastaların %48,4'ünde, Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) çalışmasında hastaların %49,7'sinde, Abrams ve arkadaşlarının (52) çalışmasında hastaların %49'unda, Hoste ve arkadaşlarının (11) çalışmasında hastaların %49,8'inde konjunktivit saptanmış olup, konuyla ilişkili çalışmamız verileri ile literatür bulgularının benzerliği görülmektedir.

Nörolojik sistem bulguları hastalıkta nadir olarak görülmekle birlikte, ciddi santral sinir sistemi bozukluklarına sebep olabilmesi yönünden önemlidir. Çalışmamızda %15,3 hasta nörolojik semptomları ile başvurmuş; bununla ilişkili olarak %8,5'inde baş ağrısı, %10,2'sinde nörokognitif bozukluklar görülmüştür. 1 hastada muayenede meninks irritasyon bulgusuna rastlanmıştır. Bu konuda literatür verileri incelendiğinde; Valverde ve arkadaşlarının (50) çalışmasında %15 hastada nörolojik değişiklikler; Miller ve arkadaşlarının (38) çalışmasında %11,1 hastada nörokognitif bozukluklar raporlanmakta olup; mevcut bilgiler çalışmamız verileri ile örtüşmektedir. Diğer yandan Yasuhara ve arkadaşlarının (9) çalışmasında hastaların %36'sında herhangi bir nörolojik semptom görülmüş olup; bunların %25,3'ünde baş ağrısı, %14,8'inde meninks irritasyon bulgusu saptanmıştır. MİS-C tedavisine yönelik uygulanan İVİG replasmanının hastalarda baş ağrısı, aseptik menenjit gibi bir takım nörolojik bulgulara neden olduğu bilinmektedir. Merkezimizde İVİG replasmanının 12 saatte 1 gr/kg olacak şekilde 2 dozda, uzun infüzyon şeklinde uygulanması nedeniyle hastalarımızda nörolojik sistem bulgularının daha az görüldüğü kanaatindeyiz.

Kardiyovasküler sistem bozukluğu ve dolaşım yetmezliği hastalıkta görülen en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Çalışmamızda hastalarımızın %37,2'sinde kardiyovasküler sistem bulguları saptanması ile birlikte; %6,8'inde göğüs ağrısı,

%27,1’inde taşikardi, %20,3’ünde hipotansiyon mevcuttu. İzlemde organ sistemlerini değerlendirmek amacıyla uygulanan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte toplamda hastaların %66,1’inde kardiyovasküler sistem bozukluğu saptanmıştır. Literatürü inceleyecek olursak; Feldstein ve arkadaşlarının (7) çalışmasında %80 ve Hoste ve arkadaşlarının (11) çalışmasında %79,3 hastada kardiyovasküler sistem bozukluğu saptanmıştır. Literatür bilgilerinin çalışmamız verileri ile karşılaştırıldığında görece yüksek olmasının sebebinin mevcut örneklem sayımızın azlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde MİS-C tanılı olgularda kardiyovasküler sistem tutulumunun bildirildiği önemli ölçüde yayın mevcuttur (52, 74, 80, 82, 84,). Çalışmamızda da taşikardi ve hipotansiyon yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,01$ ve $p=0,001$). Sood ile arkadaşlarının çalışmasında hastaların %50 gibi önemli bir bölümünde taşikardi ve hipotansiyonun eşlik ettiği şok bulguları bildirilmiştir (80). Benzer şekilde çalışmamızda da kardiyovasküler sistem tutulumu olan olguların %52,5’i yoğun bakımda takip edilirken, kardiyovasküler sistem tutulumu olmayan olguların hepsi serviste takip edilmiştir ($p<0,001$). Kardiyovasküler sistem tutulumunun hastalığın klinik seyri ve yoğun bakım ihtiyacını belirleyen en önemli değişkenlerden biri olduğu, ilişkili semptomlara yönelik farkındalığın artırılmasının zamanında ve uygun müdahalenin yapılması konusunda faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Yeni 2019 koronavirüs hastalığı’nın aksine MİS-C’de solunum sistemi bulguları belirgin değildir ve nadiren görülmektedir. Kaushik ve arkadaşlarının (61) çalışmasında hastaların %16,5’inde öksürük ve solunum sıkıntısı şeklinde solunum sistemi bulguları görülmüştür. Yine Ahmed ve arkadaşlarının (3) çalışmasında hastalarında %18,3’ünde solunum sıkıntısı, %13’ünde öksürük mevcuttur. Literatüre uygun olarak çalışmamızda da hastaların %22’sinde solunum sistemi semptomları saptanmış; bununla ilişkili olarak %11,9’u öksürük, %13,6’sı solunum sıkıntısı yakınması ile başvurmuştur.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom tanılı hastalarda tanının doğrulanması ve sistem tutulumlarının belirlenmesi amacıyla çeşitli laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç vardır. Hastalık hiperinflamasyon ve çoklu organ tutulumu ile seyretmesi nedeniyle

yapılan tetkiklerde çeşitli inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği, sitopeni, iyon dengesizliği ve pıhtılaşma bozuklukları görülebilmektedir. Öncelikle çalışmamızda hematolojik parametreler değerlendirildiğinde hastaların %83,1'inde hematolojik sistemi ilgilendiren bir bozukluk; %61'inde lenfopeni ve %35,6'sında trombositopeni saptanmıştır. Kaushik ile arkadaşlarının (61) çalışmasında %58, Dufort ile arkadaşlarının (6) çalışmasında %66 hastada lenfopeni ve Godfred-Cato ile arkadaşlarının (43) çalışmasında %30,9, Hoste ve arkadaşlarının (11) çalışmasında %42,3 hastada trombositopeni bildirilmiştir. Çalışmamız verilerinin hastalık için belirleyici literatür bulguları ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Birçok araştırmacı tarafından MİS-C'de inflamasyonun biyokimyasal belirteçleri olan CRP ve ferritin değerlerinin başvuru sırasında hastaların önemli bir çoğunluğunda yüksek saptandığı belirtilmektedir. Literatürde CRP ile ilişkili veriler incelendiğinde; Radia ile arkadaşlarının (60) çalışmasında %94, Miller ile arkadaşlarının (38) çalışmasında %99, Williams ile arkadaşlarının (10) çalışmasında %98 ve Lee ile arkadaşlarının (34) çalışmasında %93 hastada olmak üzere CRP düzeylerinde yükseklikler bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %96,6'sında CRP değerleri yüksek bulunmuştur. Bir diğer parametre olan ferritin ise çalışmamızda %67,8 hastada yüksek saptanmıştır. Yakın şekilde; Valverde ve arkadaşlarının (50) çalışmasında %79, Feldstein ve arkadaşlarının (7) çalışmasında %61 olguda ferritin yüksekliği görülmekteyken; Miller ile arkadaşlarının (38) çalışmasında bu oran %87,2'lere yükselmektedir. Bu yüksekliğin geniş ölçekli bir çalışma olması nedeniyle mevcut hasta sayısındaki yükseklik ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalıkta inflamatuvar belirteçlerin yanı sıra koagülasyon parametrelerinde de ciddi bozukluklar olduğu görülmüştür. İlişkili literatür çalışmalarına bakıldığında; Williams ile arkadaşlarının (10) çalışmasında %86, Dufort ile arkadaşlarının (6) çalışmasında %86 olguda yüksek fibrinojen ve Godfred-Cato ile arkadaşlarının (43) çalışmasında %60, Alkan ve arkadaşlarının (87) çalışmasında %88 olguda D-dimer seviyeleri yüksek görülmektedir. Literatür incelemelerine yakın olarak çalışmamızda da fibrinojen %88,8 ve D-dimer %76,3 hastada yüksek bulunmuştur.

Miyokard hasarının önemli belirteçlerinden biri olan troponin değerleri hemen hemen tüm araştırmalarda vurgulanmakta olup; çalışmamızda %27,1 hastada troponin yüksekliği saptanmıştır. Benzer şekilde Kaushik ile arkadaşlarının (61) çalışmasında %36, Alkan ile arkadaşlarının (87) çalışmasında %33,3, Minocha ve arkadaşlarının (89) çalışmasında %21 ve Çiftdoğan ile arkadaşlarının (88) çalışmasında %16,6 olguda troponin yüksek saptanmıştır. Diğer yandan Radia ve arkadaşlarının (60) çalışmasında %68 olguda troponin yüksekliği bildirilmektedir. Bu farklılığın çalışmada görece daha hafif klinikte ve kardiyovasküler sistem tutulumu olmayan, kardiyak belirteçlerin incelenmediği hastaların analizlere dahil edilmemesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Abrams ve arkadaşları (52) tarafından yapılan bir retrospektif süveyans çalışması, yüksek CRP, troponin, ferritin, D-dimer ve düşük trombosit, lenfosit düzeyleri olan olguların yoğun bakım ihtiyacının daha olası olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde troponin, ferritin, D-dimer ve lenfosit, albümin seviyeleri ile olguların izlem kliniği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,01$ ve $p<0,001$). Trombositopenisi olan hastaların %42,9'u, trombosit sayısı normal olan hastaların %26,3'ünün yoğun bakım ihtiyacı mevcuttur. İstatistiksel anlamda kanıtlanamamasına rağmen trombosit sayısının hastaların yoğun bakım ihtiyacını belirleyen değişkenlerden biri olduğu aşıkardır ($p>0,05$). Kıymet ile arkadaşlarının (79) çalışmasında ise yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda anlamlı derecede düşük trombosit sayısı raporlanmıştır ($p=0,001$). Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan hastalarımızdaki akut faz değerindeki bu yükseklikler literatür verilerini destekler ölçüde önemlidir. Benzer şekilde Valverde ve arkadaşlarının (50) çalışmasında da kardiyak ve biyokimyasal parametrelerdeki yükseklikler ile yoğun bakım desteği ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastalarda tanı kriterlerine uygun olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtını gösteren pozitif seroloji/PZR testi veya COVID-19 pozitif bir bireyle temasın bulunması gerekmektedir. Çalışmamıza katılan 59 hastanın tümüne SARS-CoV-2 seroloji veya PZR testlerinden en az biri yapılmış olup; 48 hastanın (%81,4) SARS-CoV-2 serolojisi pozitif, 5 hastanın (%8,5) SARS-CoV-2 PZR testi pozitif saptanarak hastaların COVID-19 maruziyeti PZR ve seroloji sonuçları ile

kanıtlanmış oldu. Literatüre bakacak olursak, Dufort ile arkadaşlarının (6) çalışmasında hastaların %81'inde serolojik testler, %20'sinde PZR testi ve Özsürekcı ile arkadaşlarının (86) çalışmasında hastaların %93,3'ünde serolojik testler, %14,3'ünde PZR testi ve Kıymet ile arkadaşlarının (79) yaptığı bir tek merkez çalışmasında hastaların %79,3'ünde serolojik testler, %6,9'unda PZR testi pozitif saptanmıştır. Çalışmalarda raporlanan SARS-CoV-2 seroloji ve PZR testlerindeki pozitiflikler değişmekle birlikte, pozitif serolojik testlerin görece yüksekliği dikkati çekmektedir.

Hastalarda tanıya yardımcı olması ve organ sistem tutulumlarının belirlenmesi amacıyla çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. MİS-C'de COVID-19 hastalarının aksine solunum sistemi bulgularının belirgin olmaması sebebiyle genellikle görüntülemelerde akciğer grafisi yeterli olmaktadır. Hastalarımızda değerlendirilen akciğer grafisi görüntülemelerinde %25,4'ünde akciğer parankim infiltrasyonu/opacity, %11,9'unda plevral efüzyon saptanmıştır. Valverde ve arkadaşlarının (50) çalışmasında hastaların %25,9'unda simetrik infiltrasyonlar, %14'ünde plevral efüzyon ve Godfred-Cato ile arkadaşlarının (43) çalışmasında %15,8 hastada plevral efüzyon raporlanmıştır. Bu bulgular değerlendirildiğinde literatür verileri çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Hameed ve arkadaşlarının (19) çalışmasında hastaların akciğer grafilerinde saptanan pulmoner ödem ilişkili bulguların büyük olasılıkla kardiyak disfonksiyon, hipoalbüminemi, aşırı sıvı yüklenmesi veya tüm bunların sonucu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda; plevral efüzyon gelişen olguların hepsinde kardiyovasküler sistem bozukluğu saptanmış olup, literatür verilerini destekler niteliktedir ($p=0,05$). Ancak mevcut ilişki plevral efüzyon ile hipoalbüminemi arasında gösterilememiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda solunum sistemi bulguları olan hastaların %56,3'ü, solunum sistemi bulguları olmayan hastaların %23,3'ü yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup, solunum sistemi bulguları ile hastaların yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Benzer şekilde Kıymet ve arkadaşlarının (79) çalışmasında da yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların öksürük ve nefes darlığı gibi solunum sistemi bulgularının belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmiştir ($p<0,05$,

$p<0,001$). Sonucun hastaların solunum sistemi bozuklukları ile direkt ilişkisinin olmadığı, kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda süreç içinde gelişen solunum yetmezliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Mevcut görüşe literatürde de yer verilmektedir.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom'da kardiyovasküler sistem fonksiyonlarının değerlendirilmesi tedavi ve hastalığın yönetiminin belirlenmesi yönünden ayrı bir önem taşımaktadır. Hastaların miyokard fonksiyonunun değerlendirilmesi ve eşlik eden kardiyak anomalilerin saptanması amacıyla ekokardiyografi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir. Çalışmamızda 2 hasta dışında diğer tüm hastalara ekokardiyografi uygulanmış olup, hastaların %55,9'unda anormal ekokardiyografi bulguları; bunlar içinde %47,5 hastada mitral yetmezlik, %8,5 hastada triküspit yetmezliği, %8,5 hastada aort yetmezliği, 1 hastada pulmoner yetmezlik saptanmıştır. Verilerimize benzer şekilde Radia ve arkadaşlarının (60) çalışmasında %59 hastada koroner arter anevrizması ve perikardiyal efüzyonlarını da içeren anormal ekokardiyografi bulgularına rastlanmıştır. Yine Devrim ile arkadaşlarının (85) yaptığı tek merkezli bir çalışmada hastaların %36,2'sinde ve Valverde ile arkadaşlarının (50) yaptığı bir çalışmada hastaların %42,6'sında mitral yetmezlik tespit edilmiştir. Konuyla ilişkili olarak bulgularımız literatür verileri ile uyumlu görünmektedir.

Hastalarda miyokardiyal disfonksiyona bağlı olarak görülen LVEF azalması klinik seyir ve hastalık prognozunun önemli belirleyicilerden biridir. Çalışmamızda hastaların %11,9'unda LVEF'de azalma ($EF<\%55$), %6,8'inde sınırda sistolik fonksiyon bozukluğu ($EF\%55-60$), %5,1'inde perikardiyal efüzyon, %3,4'ünde koroner arter dilatasyonu raporlanmıştır. Benzer şekilde Devrim ve arkadaşlarının (85) çalışmasında hastaların %11'inde sistolik fonksiyon bozukluğu, %5,5'inde koroner arter tutulumu, %1'inde perikardiyal efüzyon saptanmıştır. Diğer yandan Kaushik ve arkadaşlarının (61) yaptığı 655 vakalılık bir sistemik derlemede hastaların %73'ü ekokardiyografi ile değerlendirilmiş; %32'sinde LVEF $<\%55$, %11,4'inde koroner arter anevrizması/dilatasyonu saptanmıştır. Yine Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) çalışmasında hastaların %10,8'inde koroner arter anevrizması ve dilatasyonu saptanmıştır. Literatürde bazı çalışmalardaki verilerin yüksekliği sistemik derlemeler olması nedeniyle yalnızca kardiyovasküler sistem tutulumu bildirilen çalışmaların

derleme içerisinde değerlendirilmesi ve hasta sayımızın literatürdeki diğer çalışmalara görece daha az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile yoğun bakım ihtiyacı arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup; miyokard disfonksiyonu olan hastaların %81,8 gibi önemli ölçüde anlamlı bir bölümünün yoğun bakım ünitesinde takip edildiği görülmüştür ($p<0,001$). Abrams ve arkadaşlarının (52) çalışmasında azalmış kardiyak fonksiyon ile yoğun bakım ünitesinde izlem arasında bir ilişki olduğu vurgulanmış ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda yaklaşık %40'ında kardiyak fonksiyonların azaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise benzer şekilde yoğun bakım ünitesinde takip edilen olguların %47,4'ünde azalmış kardiyak fonksiyon saptanmıştır ($p<0,001$).

Hasta yaşları ve kardiyovasküler sistem ilişkisi değerlendirildiğinde; büyük yaştaki hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumu ve şok gelişimi ile ilişkili istatistiksel anlamda dikkat çekici verilere rastlanmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Kardiyovasküler sistem tutulumu olmayan hastalarda ortalama yaş $5,5\pm4,1$ yıl olup, kardiyovasküler sistem tutulumu olan hastalarda $8,8\pm3,9$ yıl; şok tablosu gelişmeyen hastalarda ortalama yaş $6,7\pm3,8$ yıl, şok tablosu gelişen hastalarda $9,7\pm4,3$ yıl saptanmıştır. Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) çalışmasında da şok gelişiminin >12 yaş hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine Rodriguez C ve arkadaşlarının (74) çalışmasında, şok tablosu gelişen hastaların yaş ortalamasının 9,2 yıl olduğu, mevcut değerler şok gözlenmeyen olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir.

Hastalarımız literatür bilgileri destek alınarak (75) klinik durum ve izlemine göre hafif, orta-ağır olmak üzere 2 grup şeklinde incelenmiştir. 33 (%55,9) hasta hafif, 26 (%44,1) hasta orta-ağır klinik düzeyde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastaların yaşları ile hastalık düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş; büyük yaştaki olgularda gelişebilecek orta-ağır klinik seyir arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Hafif düzey klinikteki olguların ortalama yaşı $6,5\pm3,7$ yıl ve orta-ağır düzey klinikteki olguların ortalama yaşı $9,2\pm4,3$ yıl bulunmuştur. Hoste ile arkadaşlarının (11) çalışmasında hastalığın hafif seyrettiği olgularda ortalama yaş 6,5 yıl, ağır seyrettiği olgularda ortalama yaş 9 yıl olarak bildirilmiştir.

Mevcut veriler doğrultusunda MİS-C'nin büyük yaştaki olgularda kardiyovasküler sistem tutulumu ve ciddi düzeyde hastalık gelişimi yönünden belirleyici, ileri tedavi ve yoğun bakım izlemi gerektirebilmesi yönünden önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların klinik düzeyi ile yoğun bakım ihtiyaçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; orta-ağır düzeyde klinik seyri olan hastaların %61,5'i yoğun bakımda takip edilirken, klinik seyrin kötüleşmesi ile hastaların artan yoğun bakım ihtiyaçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Literatürde Hoste ile arkadaşlarının (11) çalışmasında da benzer şekilde ağır seyirli olguların %55'i yoğun bakımda takip edilmiştir.

Çalışmamızda kardiyovasküler sistem tutulumu ile hastalık düzeyi arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Orta-ağır klinik seyir gösteren olguların %92,3'ünde kardiyovasküler sistem bulguları mevcut iken, hafif olguların yalnızca %48,5'inde kardiyovasküler sistem bulguları tanımlanmıştır. Benzer şekilde Hoste ile arkadaşlarının (11) çalışmasında ağır klinik seyirli olguların %99, hafif klinik seyirli olguların %35'inde kardiyovasküler sistem bulgularına rastlanmıştır.

Laboratuvar parametreleri ile hastalık düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; lenfopeni ($p<0.05$), D-dimer yüksekliği ($p<0.05$), hipoalbuminemi ($p<0.05$) ve CRP yüksekliğinin ($p<0.05$) olguların klinik düzeyinin belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığı görülmüştür. Orta-ağır klinik seyirli olgularda CRP $16,2\pm7,9$ mg/dl ve albümin $3,6\pm0,5$ g/dl saptanmış olup; hafif klinik seyirli olgularda CRP $11,7\pm9,1$ mg/dl ve albümin $3,9\pm0,5$ g/dl saptanmıştır. Benzer şekilde Hoste ile arkadaşlarının (11) çalışmasında da ortalama CRP değeri ağır seyirli olgularda 25,1 mg/dl ve hafif seyirli olgularda 19,7 mg/dl saptanmıştır.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom yönetiminde kullanılan en öncelikli tedavi tartışmasız İVİG replasmanıdır. Çalışmamızda %96,6 hastaya İVİG tedavisi uygulanmıştır. Literatürde İVİG kullanım oranları çeşitli farklılıklar göstermektedir. Özsürekcı ile arkadaşlarının (86) çalışmasında hastaların %100, Valverde ile arkadaşlarının (50) çalışmasında %78,3, Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) çalışmasında %93, Godfred-Cato ile arkadaşlarının (43) çalışmasında %80,5, Miller

ile arkadaşlarının (38) çalışmasında %84,4, Whittaker ile arkadaşlarının (37) çalışmasında %71 ve Hoste ile arkadaşlarının (11) çalışmasında %75,9 gibi yüksek oranlarında İVİG kullanımı bildirilmiştir. Çalışmamıza kıyasla daha düşük olduğu görülen İVİG kullanımının mevcut çalışmalarda görece yüksek oranda biyolojik ajan ve steroid kullanımı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz (11, 60, 61). Ayrıca merkezimizde hastalara erken dönemde uygulanan İVİG replasman tedavisi ile klinikte hızlı bir iyileşme ve hastalık ile ilişkili komplikasyonların daha az görüldüğü fark edilerek öncelikle İVİG kullanımına yönelik bir yaklaşım benimsenmiştir. Hastalarımızda kardiyovasküler sistem komplikasyonlarımızın ve yoğun bakım yatış oranlarımızın mevcut çalışmalara göre daha az görülmesi ve kaybedilen hastamızın olmaması da bu yaklaşımı destekler niteliktedir.

Hastalığın ilk dönemlerinde tek başına uygulanan İVİG replasmanı geçtiğimiz zaman içinde yerini İVİG+steroid tedavi rejimine bırakmıştır. Belhadjer ve arkadaşlarının (44) çalışmasında tedaviye steroid eklenmesi ile kardiyovasküler iyileşmenin daha hızlı geliştiği vurgulanmıştır. Benzer şekilde 181 olgunun dahil edildiği retrospektif bir çalışmada da İVİG+steroid tedavi rejimi ile hastalarda daha olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (73). Çalışmamızda hastalarımızın %44,1'inde steroid tedavisi kullanılmıştır. Kaushik ile arkadaşlarının (61) çalışmasında %49, Radia ile arkadaşlarının (60) çalışmasında %44, Feldstein ile arkadaşlarının (7) çalışmasında %49 ve Lee ile arkadaşlarının (34) çalışmasında %47 hastada steroid tedavi kullanımı bildirilmiş olup, çalışmamızda literatür bulguları ile yakın benzerlik mevcuttur. Diğer yandan steroid kullanımının daha yüksek (6, 11, 43, 88) veya düşük (50) raporlandığı yayınlar da bulunmaktadır.

Hastalarımızın %44,1'inde İVİG ve steroid tedavisi birlikte kullanılmıştır. Dufort ve arkadaşlarının (6) çalışmasında %48, Devrim ve arkadaşlarının (85) çalışmasında %53,8 hastada olmak üzere literatürde benzer oranlarda kombine tedavi yaklaşımı bildirilmiştir. Çalışmamızda İVİG+steroid tedavisi verilen hastalara ilişkin bulgular değerlendirildiğinde; hipotansiyon ($p<0,01$), ventrikül fonksiyon bozukluğu ($p<0,01$), trombositopeni ($p<0,01$), lenfopeni ($p<0,05$) ve yoğun bakım ihtiyacı ($p<0,05$) olan hastalarda anlamlı derecede yüksek İVİG+steroid tedavi tercihi olduğu görülmektedir. İVİG+steroid kombine tedavi kullanımı olan olguların %83,3'ünde hipotansiyon yüksekliği ve D-dimer seviyesi normal olan hastaların büyük

bölümünün İVİG+steroid tedavi ihtiyacı olmaması bulgularımızda özellikle dikkat çekici noktalardır ($p<0,01$ ve $p=0,01$). Diğer yandan taşikardi ve olguların klinik düzeyi ile mevcut tedavi tercihi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p<0,05$ ve $p=0,061$). Benzer şekilde Devrim ve arkadaşlarının (85) çalışmasında da İVİG+steroid kullanımı ile mevcut değişkenler arasında anlamlı bir ilişki varlığı bildirilmiştir ($p=0,014$). Klinik düzey ile İVİG+steroid tedavi tercihi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasının orta-ağır hasta grubu içerisindeki olguların homojen dağılım göstermemesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Diğer yandan Hoste ile arkadaşlarının (11) çalışmasında ağır seyirli olguların %42, hafif seyirli olguların %45'sinde steroid tedavisi başlanmış olup anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bulgularımız merkezimizde İVİG+steroid tedavisinin uygun endikasyonla verildiğinin gösterilmesi ve başlanmış olan olguların klinik düzeyi ile paralel ölçüde yoğun bakım adayı olması bakımından önemlidir. İVİG+steroid tedavi kullanımının kesin kriterleri belirlenmemiş olmamakla birlikte; başlangıç tedavisi olarak verilen İVİG+steroid kombinasyonunun öncelikle; orta ve şiddetli MİS-C tanısında yer alan azalmış ejeksiyon fraksiyonu, hipotansiyon varlığı ve solunum yetmezliği gibi bulgular ile ilişkili olduğu literatür tarafından da desteklenmektedir (20).

Antikoagülasyon tedavisi koroner arter tutulumu, ventrikül disfonksiyonu veya anormal ekokardiyografi bulguları olan önemli ölçüde yüksek D-dimer ve fibrinojen düzeylerine sahip hastalarda kullanılmaktadır (61). Bu amaçla çalışmamızda %59,3 hastaya DMAH, %55,9 hastaya ASA tedavisi uygulanmıştır. Hoste ve arkadaşlarının (11) çalışmasında hastaların %52,3'ünde ASA, %46'sında DMAH; Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) çalışmasında %66,6'sında ASA, %59,9'unda DMAH; Feldstein ve arkadaşlarının (7) çalışmasında hastaların %68'inde ASA, %64'ünde DMAH kullanımı bildirilmektedir. Genel yaklaşıma bakıldığında çalışmamızdaki antikoagülan tedavi kullanımı literatürdeki diğer veriler ile yakınlık göstermekle birlikte, koagülasyon parametreleri yüksek seyreden veya belirgin kardiyovasküler sistem bozuklukları saptanan çalışmalarda daha yüksek oranda antikoagülasyon tedavi kullanımı bildirilmektedir (34, 50).

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ile ilişkili literatür verileri incelendiğinde Lee ve arkadaşlarının (34) çalışmasında serviste takip edilen

hastaların %45'i ve yoğun bakımda takip edilen hastaların %76'sına DMAH tedavisi kullandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise benzer şekilde DMAH verilen olguların yoğun bakım ihtiyacına bakıldığında serviste izlenen hastaların %50, yoğun bakımda takip edilen hastaların %78,9'una DMAH verilmekte olup; DMAH tedavisi ile olguların yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p<0,05$).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom'da günümüze kadar uygulanan tedavi modellerinin hiçbiri hastalığa özgü olmayıp farklı etiyoolojiye sahip diğer hiperinflamatuvar durumlarda kullanılan tedavilerle, mevcut düzensiz inflamasyonun yönetilmesi ve giderilmesi amaçlanmıştır (60).

Primer olarak solunum yetmezliği hastalıkta önemli bir komplikasyon olarak görülmemekle birlikte özellikle ciddi kardiyovasküler sistem bozukluğu olan, kliniği kötüleşen olgularda ileri solunum desteği ve tedavi ihtiyacı olmaktadır. Çalışmamızda hastaların %24,7'sine solunum sistemi desteği verilmiş olup; %6,8'i >%30 oksijen ile maske, %10,2'si yüksek akışlı nazal kanül, %6,8'i non-invaziv mekanik ventilasyon ile takip edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu (%75,3) oda havasında takip edilmiş, ek oksijen ihtiyacı olmamıştır. Benzer şekilde Devrim ve arkadaşlarının (85) çalışmasında da hastaların %15,4'üne yüksek akışlı kanül ile oksijen desteği verilmiştir. Yine Miller ile arkadaşlarının (38) çalışmasında hastaların %16,3'ünde maske ile oksijen/HFNC, %9,4'ünde İMV, %8,2'sinde NİMV ihtiyacı olmuştur. Literatürde bu konuyla ilişkili özellikle geniş ölçekli çalışmalarda çok daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Radia ve arkadaşları (60) tarafından yapılan 953 olguyu içeren bir sistemik derlemede %3 olguda HFNC, %11 olguda NİMV, %18 olguda İMV gerekli olup, en önemli neden kardiyovasküler sistem bozuklukları olarak raporlanmıştır. Yasuhara ve arkadaşlarının (9) düzenlediği bir sistemik meta-analizde %33 İMV , %24,6 NİMV ihtiyacı olan olgu raporlanmıştır. Literatür bilgilerinin çalışmamız verilerinden daha yüksek olması mevcut çalışmaların çok geniş ölçekli sistemik araştırmalar olması ve hastalarımıza erken dönemde uygulanan İVİG replasmanı nedeniyle daha az kardiyovasküler ve solunum sistemi komplikasyonu görmemiz ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamız ile solunum sistemi semptomları ve radyolojik görüntüleme bulgularının yoğun bakıma kabulde önemli bir etken olabileceğinin gösterilmesi ile

birlikte ($p<0,05$); benzer şekilde solunum desteği alan hastaların artan yoğun bakım ihtiyaçları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Solunum desteği alan olguların %57,1'i yoğun bakımda takip edilmiş olmakla birlikte, solunum desteği almayan olguların %75,6'sı serviste takip edilmiştir. Bu sebeple olguların solunum desteği alması çok yüksek olasılıkla yoğun bakımda izleneceğinin bir göstergesidir.

Hastalarda gelişebilecek kardiyovasküler şok tablosu ve inotrop ihtiyaç ilişkili literatürler incelendiğinde; Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) alışmasında hastaların %12,1'inde şok gelişmiş, %19,1'inin inotrop ihtiyaç olmuştur. Benzer şekilde Devrim ve arkadaşlarının (85) alışmasında hastaların %19,4'üne vazopressör desteği verilmiştir. Çalışmamızda şok tablosu gelişen %33,9 hasta içerisinden; %27,1'ine kardiyovasküler sistemi desteklemek amacıyla inotrop verilmiştir. Godfred-Cato ile arkadaşlarının (43) alışmasında ise %35,4 hastada şok ve vazopressör ihtiyaç gelişmiştir. Çalışmamız bulguları bu yönü ile literatür verileri tarafından desteklenmekle birlikte; çok yüksek vazopressör kullanımı bildirilen yayınlar da mevcuttur. Ahmed ile arkadaşlarının (3) alışmasında %60,1 olguda vazopressör/sıvı replasman desteği, Williams ve arkadaşlarının (10) düzenlediği bir meta-analizde %65 olguda şok ve %61'inde vazoaktif ilaç kullanımı, Yasuhara ve arkadaşlarının (9) düzenlediği bir sistemik meta-analizde %63, Dufort ve arkadaşlarının (6) alışmasında %62 olguda inotrop desteği bildirilmiştir. Çalışmamız verilerinin literatür bilgilerine göre düşük bulunmasının sebebinin hastalarımıza erken dönemde verilen İVİG replasmanı nedeniyle kardiyovasküler sistem komplikasyonlarının daha öz görölmesi ve olgu sayımızın mevcut derlemelere kıyasla daha az olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom'da hasta yönetimi ve tedavi yaklaşımı klinisyenler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. İVİG ve steroid en sık kullanılan tedaviler olmakla birlikte; iyi tasarlanmış, objektif tedavi kılavuzları oluşturulana kadar spesifik tedavi, destekleyici bakım ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları eşliğinde multidisipliner bir yaklaşımın klinik yönetimin sağlanmasında çok önemli olduğuna inanıyoruz.

Hastalarımızın ortalanca hastanede izlem süresi 8 gündür (IQR 7 – 12). Literatürde de benzer şekilde; Hoste ile arkadaşlarının (11) alışmasında ortalanca

hastanede izlem süresi tek vaka serilerinde 8 gün (IQR 7–12) ve kohortlarda 4-12 gün; Alkan ile arkadaşlarının (87) çalışmasında ortalama hastanede izlem süresi 8 gün; Ahmed ve arkadaşlarının (3) çalışmasında ortalama hastane izlem süresi $7,9 \pm 0,6$ gün; Devrim ve arkadaşlarının (85) çalışmasında ortalama hastane izlem süresi 9 gün olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalık düzeyi ile toplam hastane izlem süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,01$).

Hastalar klinik destek ve yönetim ihtiyaçlarına göre yoğun bakım veya servislere izlenmektedir. Çalışmamızda hastaların %67,8'i ($n=40$) serviste, %32,2'si ($n=19$) yoğun bakımda takip edilmiş olup, hastaların ortalama yoğun bakım izlem süresi $4,05 \pm 1,80$ gün (en az 1 gün, en fazla 7 gün) olarak bulunmuştur. Çiftdoğan ve arkadaşlarının (88) çalışmasında hastaların %31,3'ü yoğun bakımda takip edilmiş olup, ortalama yoğun bakım izlem süresi 4 gün (IQR 2-7) olarak raporlanmıştır. Benzer şekilde Kıymet ve arkadaşlarının (79) çalışmasında da hastaların %25,9'u ve Devrim ve arkadaşlarının (85) çalışmasında hastaların %24,2'si yoğun bakımda takip edilmiş olup ortalama yoğun bakım izlem süresi 5 gün olarak raporlanmıştır. Hastaların yoğun bakımda izlem süreleri benzer olmakla birlikte literatürde daha yüksek oranlarda yoğun bakım takibi bildirilen çalışmalar mevcuttur. Kaushik ve arkadaşlarının (61) oluşturduğu bir sistemik derlemede %68'nin hasta yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve ortalama yoğun bakım ünitesinde izlem süresi 5 gün (IQR, 4-8 gün). Literatür çalışmalarında bildirilmiş olan yüksek yoğun bakım yatış oranlarının çalışmamızda görülmemesi ve bu konuyla ilgili ülkeler arasında görülen veri farklılıklarını yoğun bakım ünitesine kabul için evrensel bir algoritmanın olmaması, hastaneler arası organizasyon ve yoğun bakım ünitesi kapasiteleri arasındaki farklılıklar ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların yoğun bakıma yatış oranlarındaki bu farklılığa rağmen, izlem sürelerinin benzer olması da bunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda yoğun bakım izlemine ihtiyacı olan hastaların ortalama yaşı $10,5 \pm 3,6$ yıl, serviste izlenen hastaların ortalama yaşı $6,4 \pm 3,8$ yıl olup; olguların yaşları ve izlem kliniği arasında literatürü destekler ölçüde anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p < 0,01$). Kıymet ile arkadaşlarının (79) çalışmasında yoğun bakımda izlenen hastaların ortalama yaşı 10,5 yıl, serviste izlenen hastaların 4,5 yıl olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Abrams ile arkadaşlarının (52) çalışmasında hastaların

6 yaşından büyük olmasının yoğun bakım izlem ihtiyacı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mevcut veriler ışığında büyük yaştaki olgularda yoğun bakım izlemi gerektirecek ciddiyette hastalık gelişimi çarpıcı biçimde öngörülebilmektedir.

Çalışmamızda gastrointestinal sistem ve mukokütanöz sistem tutulumu ile yoğun bakım izlem ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Kıymet ile arkadaşlarının (79) çalışmasında da benzer veriler mevcuttur ($p>0,05$). Diğer yandan Abrams ve arkadaşlarının (52) çalışmasında gastrointestinal sistem semptomları ile olguların yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Multisistem İnflamatuvar Sendrom çocuklarda ciddi bir klinik seyir göstermesi ile birlikte mortalite oranları düşük izlenmektedir. Garcı'a-Salido ile arkadaşları (84), Özsürekcı ile arkadaşları (86) ve Capone ile arkadaşlarının (67) çalışmalarına benzer şekilde; çalışmamızda mortalite %0 olarak bulunmuş; ancak literatürde %0,8-%2,0 oranlarında değişen mortaliteler bildirilmiştir (6, 9, 11, 38, 43, 60, 88).

Çalışmamızda maliyet analizi yapılırken toplam izlem maliyeti birkaç ana başlık altında değerlendirilmiştir. Buna göre; MİS-C tanılı 59 hastamızın 1 yıllık toplam izlem maliyeti 6.605.411,53 ₺, İVİG maliyeti 2.815.859,58 ₺, ilaç ve kan ürünleri maliyeti 3.357.963,99 ₺, tedavi ve sağaltım maliyeti 276.481,91 ₺, sarf malzeme maliyeti 9.048,68 ₺ bulunmuştur. Hastaların tedavisi için kullanılan tedavi maliyeti toplam izlem maliyetinin %93,5 gibi büyük bir bölümünü oluşturmaktadır.

Hastalık düzeyinin olguların toplam izlem maliyeti üzerindeki etkisi incelendiğinde; kişi başı toplam izlem maliyeti hafif klinik düzeydeki olgularda ortalama 106.425,44 ₺ iken, orta-ağır klinik düzeydeki olgularda 127.822,3 ₺ olup, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bunun orta-ağır klinik seyirli hasta grubu içerisinde orta klinik seyirli olguların görece daha fazla olması nedeniyle geliştiğini, ayrıca maliyetlerin kırılım analizinde en önemli kalemin İVİG olması ve hastaların neredeyse hepsine (hastalık evrelemesinden bağımsız) İVİG uygulanmasının hastalık düzeyinin maliyete etkisini azalttığını düşünmekteyiz.

Sistem tutulumlarının toplam izlem maliyetleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir ($p>0,05$). Sonuçlar istatistiksel

olarak desteklenmese de kardiyovasküler ve nörolojik sistem tutulumuna sahip olan olguların ortalama maliyeti, sahip olmayan olgulara nazaran belirgin yüksek saptanmış olup; özellikle nörolojik sistem tutulumuna ilişkin sonuçların daha da desteklenebilmesi amacıyla devam eden çalışmalarda örneklem sayısının arttırılarak gruplar arası homojenliğin sağlanmasının değerli olacağını düşünmekteyiz.

Solunum desteği uygulanmasının olguların toplam izlem maliyeti üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklı bir etki yaratmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Oda havasında takip edilen olguların toplam izlem maliyeti 110.985,46±74.698,41 ₺ ve solunum desteği alan olguların toplam izlem maliyeti 131.505,24±56.385,92 ₺ olup, aradaki fark dikkat çekicidir. Diğer yandan solunum desteği alan olgularımızın önemli bir kısmı daha düşük maliyet getiren HFNC veya maske ile oksijen desteği almakta olup; İMV kullanım oranları yüksek olan çalışmalarda mevcut değişkenin tekrar değerlendirilmesinin çalışmanın sonuçları açısından faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Literatürde MİS-C ilişkili bulguların maliyet analizi ile değerlendirildiği herhangi bir yayın bulunmaması nedeniyle çalışmamız, bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Hastalık izlemde eşlik eden çoklu organ sistem tutulumu ve ciddi miyokard disfonksiyonu nedeniyle uzun süren yoğun bakım takibi ve yüksek maliyetli tedavi stratejileri gerektirmektedir. Sağlık ekonomisinde önemli bir alanı kapsamakta olan bu hastalıkta izlem maliyeti ve ilişkili bulguların bilinmesinin sağlıkta ekonomik yükün tanımlanması hususunda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Nisan 2020 - Nisan 2021 tarihleri arasında 1 yıllık süreçte MİS-C tanısı ile yatırılarak izlenen 59 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

2. Olguların %67,8'i (n = 40) erkek birey, %32,2'si (n= 19) kız bireylerden oluşmaktadır. Olguların ortalama tanı yaşı $7,7 \pm 4,2$ yıldır (en küçük 4 ay, en büyük 16,5 yaşında)
3. Olguların yaşları ile ilişkili değişkenler incelendiğinde; kardiyovasküler sistem tutulumu olan ($p < 0,01$), şok ($p < 0,01$), İVİG+steroid kombine tedavi tercih edilen ($p < 0,05$), hastalığın orta-ağır klinikte seyrettiği ($p < 0,05$) ve yoğun bakım ihtiyacı gelişen ($p < 0,01$) olguların görece daha büyük yaşta olduğu saptanmıştır. Mevcut veriler ışığında MİS-C'un büyük yaştaki olgularda kardiyovasküler sistem tutulumu ve ciddi düzeyde hastalık gelişimi yönünden belirleyici, ileri tedavi ve yoğun bakım izlemi gerektirebilmesi yönünden önemli olduğunu düşünmekteyiz.
4. Komorbidite durumu ile olguların yoğun bakım ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Buna karşın komorbiditesi olmayan olguların %28,3'ü yoğun bakım ihtiyacı olurken, komorbiditesi olan olguların neredeyse yarısının (%46,4) yoğun bakımda takip edilmesi ile komorbiditenin olguların izlem kliniği ve bununla ilişkili olarak olguların klinik seyrini belirleyen önemli değişkenlerden biri olduğu yadsınamaz.
5. Olguların tümünde (%100) ateş yüksekliği mevcuttur. Ortanca ateşli gün süresi 5 gün (IQR 4 - 7) olup; süre en az 1 gün, en fazla 12 gün olmak üzere değişmektedir.
6. Taşikardi, hipotansiyon, ventrikül disfonksiyonu ve solunum desteği ihtiyacı olan olgularda yoğun bakım izlemi istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. ($p = 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$ ve $p < 0,05$).
7. Laboratuvar parametreleri ile olguların izlem kliniği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; troponin yüksekliği ($p < 0,01$) ve hipoalbumineminin ($p < 0,01$) ciddi yoğun bakım ihtiyacı; lenfosit ($p < 0,01$), D-dimer ($p < 0,01$) ve ferritin ($p = 0,01$) normal değerlerinin yüksek oranda olguların servis izlemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Trombosit değeri ile olguların izlem kliniği arasında istatistiksel anlamda bir ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$).
8. İVİG+steroid tedavisi ile ilişkili bulgular değerlendirildiğinde; hipotansiyon ($p < 0,01$), ventrikül fonksiyon bozukluğu ($p < 0,01$), trombositopeni ($p < 0,01$), lenfopeni ($p < 0,05$) ve yoğun bakım ihtiyacı ($p < 0,05$) olan olgularda

İVİG+steroid tedavi tercihi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. D-dimer seviyesi normal olan hastaların büyük bölümünün İVİG+steroid tedavi ihtiyacı olmaması dikkat çekicidir ($p=0,01$). Diğer yandan taşikardi ve olguların klinik düzeyi ile mevcut tedavi tercihi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p<0,05$ ve $p=0,061$). Klinik düzey ile İVİG+steroid tedavi tercihi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasının orta-ağır hasta grubu içerisindeki olguların homojen dağılım göstermemesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

9. Olguların genel sistem tutulumları ile yoğun bakım ihtiyaçları arasındaki ilişkide; kardiyovasküler sistem ($p<0,01$), solunum sistemi ($p<0,05$) ve hematolojik sistem ($p<0,01$) ile olguların gelişen yoğun bakım ihtiyaçları konusunda istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmış olup; diğer sistem tutulumlarında bu ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$).
10. Olguların yaşı ile hastalık düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Hafif düzey klinikteki olguların ortalama yaşı $6,5\pm3,7$ yıl, orta-ağır düzey klinikteki olguların ortalama yaşı $9,2\pm4,3$ yıl saptanmıştır.
11. Önemli laboratuvar parametreleri ile hastalık düzeyi ilişkisi değerlendirildiğinde; lenfosit ($p<0,05$), D-dimer ($p<0,05$) ve albümin ($p<0,05$) değerlerinin hastalık düzeyinin belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattığı görülmüştür.
12. Sistem tutulumları ile olguların hastalık düzeyi ilişkisi değerlendirildiğinde; kardiyovasküler ve solunum sistemi tutulumun hastalık düzeyinin belirlenmesinde istatistiksel anlamda önemli olduğu ($p<0,01$ ve $p<0,05$); diğer sistem bulgularının belirgin bir farklılık yaratmadığı saptanmıştır ($p<0,05$). Solunum sistemi tutulumunun MİS-C tanılı olgularda belirgin olmaması ile birlikte hastalık düzeyinin önemli belirleyicilerinden biri olduğu görülmektedir.
13. Hastalık düzeyinin olguların toplam izlem maliyetlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun orta-ağır klinik seyirli hasta grubu içerisinde orta klinik seyirli olguların görece daha fazla olması nedeniyle geliştiğini, ayrıca maliyetlerin kırılım analizinde en önemli

kalemin İVİG olması ve hastaların neredeyse hepsine (hastalık evrelemesinden bağımsız) İVİG uygulanmasının hastalık düzeyinin maliyete etkisini azalttığını düşünmekteyiz.

14. Sistem tutulumlarının toplam izlem maliyetleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir ($p>0.05$). Sonuçlar istatistiksel olarak desteklemese de, klinik olarak kardiyovasküler ve nörolojik sistem tutuluma sahip olan olguların ortalama maliyeti, sahip olmayan olgulara nazaran belirgin yüksek saptanmış olup; özellikle nörolojik sistem tutulumuna ilişkin sonuçların daha da desteklenebilmesi amacıyla devam eden çalışmalarda örneklem sayısının artırılarak gruplar arası homojenliğin sağlanmasının değerli olacağını düşünmekteyiz.
15. Solunum desteği uygulanmasının olguların toplam izlem maliyeti üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etki yaratmadığı saptanmıştır ($p<0.05$). Oda havasında takip edilen olguların toplam izlem maliyeti $110.985,46 \pm 74.698,41$ ₺ ve solunum desteği alan olguların toplam izlem maliyeti $131.505,24 \pm 56.385,92$ ₺ olup, aradaki fark dikkat çekicidir. Diğer yandan solunum desteği alan olgularımızın önemli bir kısmı daha düşük maliyet getiren HFNC veya maske ile oksijen desteği almakta olup; İMV kullanım oranları yüksek olan çalışmalarda mevcut değişkenin yeniden değerlendirilmesinin çalışmanın sonuçları açısından faydalı olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2565-2575. doi:10.1002/ppul.24991
2. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):882-889. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
3. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527

4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1
5. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Internet]. 2020 May [Cited 2022 Feb]. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
6. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-358. doi:10.1056/NEJMoa2021756
7. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMoa2021680
8. Feng Z, Bao Y, Yang Y, Zheng Y, Shen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Investig*. 2020;4(4):257-262. Published 2020 Dec 28. doi:10.1002/ped4.12225
9. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):837-848. doi:10.1002/ppul.25245
10. Williams V, Dash N, Suthar R, et al. Clinicolaboratory Profile, Treatment, Intensive Care Needs, and Outcome of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;11(1):1-12. Published 2020 Nov 19. doi:10.1055/s-0040-1719173
11. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-2034. doi:10.1007/s00431-021-03993-5
12. WHO (2020) Novel coronavirus– China (2020, Jan 12). [Internet]. 2020 Jan [Cited 2020 Jul]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

15. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):882-889. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
16. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095. doi:10.1111/apa.15270
17. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):1892-1899. doi:10.1002/ppul.24885
18. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100433. Published 2020 Jun 26. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100433
19. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, 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;298(1):E1-E10. doi:10.1148/radiol.2020202543
20. Mahmoud S, Fouda EM, Kotby A, et al. The "Golden Hours" Algorithm For the Management of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Glob Pediatr Health.* 2021;8:2333794X21990339. Published 2021 Jan 27. doi:10.1177/2333794X21990339
21. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
22. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536–544 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
24. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522. doi:10.1128/CMR.00102-14
25. International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (Accessed on May 21, 2015)

26. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;57(4):933-940. doi:10.1073/pnas.57.4.933
27. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Fields Virology, 6th ed, Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, et al (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, a WoltersKluwer business, Philadelphia 2013. Vol 2, p.825.
28. McIntosh K, Peiris JSM. Coronaviruses. In: Clinical Virology, 3rd ed, Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (Eds), ASM Press, Washington, DC 2009. p.1155.
29. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol*. 1995;380:197-211. doi:10.1007/978-1-4615-1899-0_34
30. Perlman S. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. *Adv Exp Med Biol*. 1998;440:503-513.
31. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol*. 2006;581:163-173. doi:10.1007/978-0-387-33012-9_29
32. Siu YL, Teoh KT, Lo J, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol*. 2008;82(22):11318-11330. doi:10.1128/JVI.01052-08
33. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-1707. doi:10.1038/s41591-020-1054-6
34. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942-5950. doi:10.1172/JCI141113
35. 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;7(7):69. Published 2020 Jul 1. doi:10.3390/children7070069
36. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X

37. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369
38. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-July 2021 [published online ahead of print, 2021 Dec 5] [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2022 Apr 27;:]. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab1007. doi:10.1093/cid/ciab1007
39. 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;180(2):307-322. doi:10.1007/s00431-020-03766-6
40. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children [published correction appears in *JAMA Neurol*. 2020 Dec 1;77(12):1582]. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1440-1445. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2687
41. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):536-547. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0504
42. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing [published online ahead of print, 2020 Sep 12]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1343. doi:10.1093/cid/ciaa1343
43. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 04;69(35):1229]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-1080. Published 2020 Aug 14. doi:10.15585/mmwr.mm6932e2
44. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
45. Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Out reach and Communication (COCA) Webinar. [Internet]. 2020 May [Cited 2022 March]. Available from: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623

46. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1947-1961. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.056
47. Tullie L, Ford K, Bisharat M, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e19-e20. doi:10.1016/S2352-4642(20)30165-6
48. Morparia K, Park MJ, Kalyanaraman M, McQueen D, Bergel M, Phatak T. Abdominal Imaging Findings in Critically Ill Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(2):e82-e83. doi:10.1097/INF.0000000000002967
49. Choi NH, Fremed M, Starc T, et al. MIS-C and Cardiac Conduction Abnormalities. *Pediatrics*. 2020;146(6):e2020009738. doi:10.1542/peds.2020-009738
50. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
51. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):231-238. doi:10.1007/s00247-020-04921-9
52. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, 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;5(5):323-331. doi:10.1016/S2352-4642(21)00050-X
53. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2022 Apr [Cited 2022 May]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=imagining%20findings%20multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4291751271
54. World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. [Internet]. 2020 May [Cited 2022 Jan]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

55. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> (Accessed on May 17, 2020).
56. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087. doi:10.1001/jama.2021.2091
57. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, 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 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-1805. doi:10.1002/art.41454
58. Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2020;142(23):2282-2284. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147
59. Abdel-Haq, N., Asmar, B.I., Deza Leon, M.P. *et al.* SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr* 180, 1581–1591 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03935-1>
60. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:51-57. doi:10.1016/j.prrv.2020.08.001
61. 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;39(11):e340-e346. doi:10.1097/INF.0000000000002888
62. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021;138(2):190-198. doi:10.1182/blood.2020010218
63. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3099-3105. doi:10.1111/jth.15073

64. American Academy of Pediatrics. COVID-19 Interim Guidance: Return to Sports and Physical Activity <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-interim-guidance-return-to-sports/> (Accessed on June 10, 2021).
65. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(22):e273-e280. doi:10.1161/CIR.0000000000000239
66. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(7):473-482. doi:10.1016/S2352-4642(21)00138-3
67. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020;224:141-145. doi:10.1016/j.jpeds.2020.06.044
68. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):896-903. doi:10.1093/ehjci/jeaa212
69. Tıraş H. H. Sağlık Ekonomisi: Teorik Bir İnceleme. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2013; 3(2): 125-152.
70. Sur, H. Sağlık ve sağlık ekonomisi. Çerçeve ekonomi ve düşünce dergisi 2011;55:6-10
71. Ağırbaş, İ. Sağlık kurumlarında finansal yönetim ve maliyet analizi, Ankara, Siyasal Kitabevi. 2014;419-537.
72. Arslan, E., Önder, T. N., Kayalı, S., Keskin, Z., Yiğit, Ö. Kamu hastanelerinde branş bazında hasta başı maliyet analizi (İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi örneği). Sağlık Akademisyenleri Dergisi 2015;2(1):40-52
73. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al.; French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*. 2021;325(9):855-864.

74. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, et al. A multisystem inflammatory syndrome in children: A Comparative Study of Children with MIS-C _ 7 Downloaded from <https://academic.oup.com/tropej/article/67/6/fmab104/6471244> by guest on 25 April 2022 an international survey. *Pediatrics* 2021;147:e2020024554.
75. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(3):e178-e191. doi:10.1097/PCC.0000000000002598
76. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
77. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
78. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. UpToDate [Internet]. 2021 Oct [Cited 2022 May]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-andoutcome?search=multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~58&usage_type=default&display_rank=1
79. Kıymet E, Böncüoğlu E, Şahinkaya Ş, et al. A Comparative Study of Children with MIS-C between Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit and Pediatric Ward: A One-Year Retrospective Study. *J Trop Pediatr.* 2021;67(6):fmab104. doi:10.1093/tropej/fmab104
80. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jan 7]. *SN Compr Clin Med.* 2021;1-10. doi:10.1007/s42399-020-00690-6
81. Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93(2):1057-1069. doi:10.1002/jmv.26398
82. Baradaran A, Malek A, Moazzen N, Abbasi Shaye Z. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020;19(6):570-588. Published 2020 Dec 19. doi:10.18502/ijaai.v19i6.4927

83. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatr.* 2020;57(9):820-826. doi:10.1007/s13312-020-1961-0
84. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, 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;24(1):666. Published 2020 Nov 26. doi:10.1186/s13054-020-03332-4
85. Devrim İ, Böncüoğlu E, Kıymet E, et al. A Retrospective Comparative Analysis of Factors Affecting the Decision and Outcome of Initial Intravenous Immunoglobulin Alone or Intravenous Immunoglobulin Plus Methylprednisolone Use in Children With the Multisystem Inflammatory Syndrome. *Research Square*; 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1128254/v1.
86. Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean [published correction appears in *Clin Rheumatol.* 2021 Mar 19;:]. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3227-3237. doi:10.1007/s10067-021-05631-9
87. Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yılmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4179-4189. doi:10.1007/s10067-021-05754-z
88. Yılmaz Ciftcioglu D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group [published online ahead of print, 2022 Feb 7]. *Eur J Pediatr.* 2022;1-13. doi:10.1007/s00431-022-04390-2
89. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, Singh RK. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. *Clin Pediatr (Phila).* 2021;60(2):119-126. doi:10.1177/0009922820961771
90. Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(22):2001010. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010