

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİNİN PEDIATRİK YAŞ GRUBUNDA
GÖRÜLEN MİYOKARDİTE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem KULAKOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR

İZMİR, 2022

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, zor anlarımızda bizi motive eden, hep bir üyesi olmaktan gurur duyduğum Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özgür ÇOĞULU başta olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tez hazırlık aşamasında her türlü desteğini hissettiren, beni motive eden ve en iyisini yapmam için çaba sarf eden, duruşu ve akademik kariyeriyle örnek aldığım çok saygıdeğer hocam Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR'a,

Tezimin hazırlanmasındaki destek ve katkıları için Sayın Uzm. Dr. Fırat ERGİN, Uzm. Dr. Oğuzhan Ay, Uzm. Dr. Gülçin KAYAN KAŞIKÇI'ya,

Tezimin istatistik sürecindeki tüm zorlu anlarda desteğini esirgemeyen, tanımaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim, bilgisini mütevaziliğiyle harmanlayan Semiha ÖZGÜL'e,

Asistanlığım süresince düşe kalka birlikte yürüdüğümüz bu yolda desteğini esirgemeyen, acısıyla tatlısıyla geçirdiğimiz yorucu nöbetlerde birbirimizden güç aldığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve tüm çalışan yardımcı personele,

Hayatım boyunca elde ettiğim tüm başarılarımda payı olan, bugünlere gelmemdeki en büyük destekçilerim, her zaman arkamda olduklarını bildiğim, sevgiyle, özveriyle beni yetiştiren gizli kahramanlarım, annem Şengül KULAKOĞLU ve babam Adnan KULAKOĞLU'na sonsuz TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Gizem KULAKOĞLU

İzmir, 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	ix
TABLolar LİSTESİ	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvii
KISALTMALAR LİSTESİ	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MİYOKARDİT	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Histopatoloji	8
2.1.5. Patoloji	8
2.1.6. Klinik Bulgular	9
2.1.7. Tanı Yöntemleri	10
2.1.8. Tedavi	15
2.1.9. Takip	18
2.1.10. Prognoz	18
2.2. COVID-19	19
2.2.1. Koronavirüsler	19
2.3. AŞILAMA	34
2.3.1. Aşı Yan Etkileri	36

2.4. Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
3.1. Hasta Seçimi	47
3.2. Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	48
3.3. Demografik Veriler	48
3.4. Laboratuvar Bulguları	48
3.5. İstatistiksel Analiz	49
3.6. Etik Kurul Onayı ve Bütçe	50
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇLAR	114
7. KAYNAKLAR	119
EKLER	144
Ek.1. Etik Kurul Onayı	144
Ek.2. 0-3 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	147
Ek.3. 3-6 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	148
Ek.4. 6-9 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	150
Ek.5. 9-12 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	152
Ek.6. 12-18 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	154
Ek.7. Olgular Rapor Formu	156
Ek.8. Benzeşim Raporu	160

ÖZET

Çocuk kardioloji servisinde yatan miyokardit tanılı çocuklara COVID-19 pandemisinin etkisi.

Giriş ve Amaç: Miyokardit enfeksiyöz, otoimmün, toksik ve immün aracılı herhangi bir nedenle ortaya çıkan miyokard enflamasyonudur. En sık miyokardit nedeni viral enfeksiyonlardır. Klinik spektrumu asemptomatik veya hafif hastalıktan şiddetli kalp yetmezliği, refrakter aritmiler, kardiyojenik şok ve ani kardiyak ölüme kadar değişir. Olguların %30'unda dilate kardiomyopati gelişebilir. 8 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinde başlayıp tüm dünyada pandemiye yol açan koronavirüs ailesinden SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüs ile enfekte kişilerde miyokardit vakaları bildirilmiştir. COVID-19 sırasında çocuklarda miyokardit gelişebilmekte ve enfeksiyondan ortalama 2-3 hafta sonra gelişen COVID-19'un nadir ancak ağır bir komplikasyonu olan MIS-C (Multisistem inflamatuvar sendrom) de miyokardite neden olabilmektedir. 12 yaş üstü çocuklara uygulanmaya başlanan mRNA COVID-19 aşısı sonrası da istenmeyen yan etki olarak miyokardit geliştiği görülmüştür.

Çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan çocukların retrospektif olarak değerlendirilmesi; Pandemi öncesi ve sonrası miyokarditli çocukların klinik seyirlerini, miyokardit etiyolojilerini, laboratuvar bulgularını, tanısal testlerini, hastalık şiddetini, prognozu, tedavi uygulamalarını, yoğun bakım ihtiyacını karşılaştırmak, pandeminin çocuk yaş grubundaki hastalarda görülen miyokardite etkisinin saptanması ve yoğun bakıma yatış için risk faktörlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardioloji Servisinde 2017-2022 tarihleri arasında miyokardit tanısı ile yatışı yapılan 0-18 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik verileri, hastaneye başvuru anı vital bulguları, başvuru yakınmaları, tanı öncesi hastalıkları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, hastalık şiddeti ve prognozu, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, tedavi yöntemleri, morbidite ve mortalite verileri, yoğun bakım yatışı için risk faktörleri retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalar, COVID-19 ilişkili, MIS-C ilişkili, COVID-19 (mRNA) aşısı ilişkili ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı; Bu 4 alt grup da kendi içinde karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 41'i erkek (%67), 20'si kız (%33) toplam 61 çocuk dahil edildi. Pandemin başlangıcı olarak Aralık 2019 tarihi kabul edildi. Pandemi başlangıcından 2,5 yıl önce ve 2,5 yıl sonra miyokardit tanısı alan çocuk hastalar çalışmaya alındı; Toplam 61 hastanın 11'i (%18) pandemi öncesi, 50'si (%82) pandemi sonrası miyokardit tanısı alan hastalardı. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hasta grupları karşılaştırıldı. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan 50 hastanın 6'sı (%12) COVID-19 ilişkili, 26'sı (%52) MIS-C ilişkili, 4'ü (%8) COVID-19 (mRNA) aşısı ilişkili ve 14'ü (%28) COVID-19 ilişkisiz miyokardit olarak değerlendirildi. COVID-19 öncesi ve sonrası hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti varken ortalama tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı. COVID-19 ilişkili grupta hastaların yaş grubu dağılımı, 0-2 yaş (%50) ve 12-18 yaş (%50) aralığı olarak bimodal dağılım gösterdi. MIS-C grubu hastaların yarısından fazlası (%76,9) 6 yaş üzerindeydi. COVID-19 aşısı uygulanan tüm hastalar ve COVID-19 ilişkisiz gruptaki hastaların yarısından fazlası 12 yaş üzerindeydi. Miyokardit tanısı aldıkları mevsimsel dağılım incelendiğinde COVID-19 öncesi hastaların mevsimsel dağılımında fark yokken, COVID-19 sonrası hastalar yaz dışındaki mevsimlerde daha ağırlıklı olarak tanı aldı. COVID-19 sonrası hastaların başvuru anı vitallerinde kalp tepe atımı, solunum sayısı, vücut ısısı anlamlı daha yüksek, sistolik ve diastolik kan basıncı anlamlı daha düşük saptandı($p<0,05$). COVID-19 öncesi ve sonrası hastaların en sık başvuru yakınması üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapsirik) ve göğüs ağrısı oldu. Göğüs ağrısı, bulantı-kusma, öksürük, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, konjonktival kızarıklık, idrar çıkışında azalma, döküntü ve genel durumda belirgin bozulma yakınmaları COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda daha fazla görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. MIS-C hastalarında genel durumda belirgin bozulma (%65,4), kas-eklem ağrısı (%50), döküntü (%46,2) ve konjonktival kızarıklık (%34,6) yakınmaları anlamlı yüksek saptandı($p<0,05$). Göğüs ağrısı yakınması, COVID-19 aşısı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz hastalarda anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). COVID-19 öncesi hastaların %72,7'sinin ($n=8$) hastalık şiddeti anlamlı hafif saptanırken, COVID-19 sonrası hastaların %60'ının ($n=30$) hastalık şiddeti anlamlı orta-ağır saptandı($p=0,049$). COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda, COVID-19 ilişkili hastaların %66,7'sinin ($n=4$), MIS-C hastalarının %88,5'inin ($n=23$) hastalık şiddeti anlamlı orta-ağır saptanırken, COVID-19 aşısı sonrası hastaların hepsinin (%100) ve COVID-19 ilişkisiz hastaların %78,6'sının ($n=11$) hastalık şiddeti anlamlı hafif saptandı($p<0,001$). Hastane yatış süresi, COVID-19 sonrası grupta daha uzun olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Pandemi sonrası miyokarditli hastalarda, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı anlamlı daha fazla saptandı($p=0,020$). Yoğun bakım yatış sürelerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı anı laboratuvar verilerinde COVID-19 sonrası

gruplarda lenfopeni, lökosit sayısı, CRP ve ESH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,05$). COVID-19 ilişkili, MIS-C tanılı ve COVID-19 aşısı sonrası miyokardit tanısı alan hastaların laboratuvar verilerinde lökositoz ve lenfopeni anlamlı saptandı($p<0,05$). COVID-19 ilişkili ve MIS-C tanılı hastalarda proBNP yüksekliği anlamlı saptandı($p=0,002$). MIS-C tanılı hastalarda CRP ve ESH yüksekliği anlamlı saptandı($p<0,001$). COVID-19 aşısı sonrası hastalarda troponin-T, CK ve CK-MB anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda COVID-19 dışı enfeksiyöz etkenlere yönelik yapılan tanı testlerinde (solunum virüs paneli, viral seroloji, burun sürüntüsü, kültür antibiyogram) anlamlı bir fark saptanmadı. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası hastaların EKG ve EKO bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı alan COVID-19 ilişkili hastalarda EKG’de ST-T değişikliği (%66,7), MIS-C tanılı hastalarda aritmi (%53,8) ve COVID-19 aşısı sonrası hastalarda aritmi (%50) anlamlı yüksek saptandı($p=0,005$). COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan hastalarda normal EKG bulgusu (%57,1) anlamlı yüksek saptandı($p=0,005$). COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası her iki grupta tanı anı ile tedavi sonrası 3. ay kontrol EKO’da saptanan LVEF’lerde anlamlı artış olduğu tespit edildi($p<0,0001$). Kardiyojenik şok, septik şok, kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon ve çoklu organ tutulumu COVID-19 pandemisi sonrası miyokarditli hastalarda anlamlı fazla saptandı($p<0,05$). MIS-C tanılı hastaların 14’ünde septik şok (%53,8), 26’sında çoklu organ tutulumu (%100) anlamlı fazla saptandı($p<0,001$). COVID-19 ilişkili hastaların 2’sinde (%33,3) ARDS anlamlı fazla saptandı($p=0,014$). COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların tedavisinde NSAİİ kullanımı, COVID-19 sonrası hastalarda ise clexane ve steroid kullanımı anlamlı fazla saptandı($p<0,05$). COVID-19 sonrası miyokarditli grupta tedaviye dirençli hasta sayısı anlamlı fazlaydı. Bu nedenle bu grupta 2. doz İVİG ve immünmodülatör tedavi ihtiyacı daha fazla saptandı. COVID-19 ilişkili hastaların tedavisinde ASA (%66,7), clexane (%66,7) ve steroid (%83,3) kullanımı anlamlı fazla saptandı($p<0,05$). MIS-C tanılı hastaların hepsinde (%100) ASA, clexane ve steroid kullanımı anlamlı fazla saptandı($p<0,05$). COVID-19 aşısı sonrası tüm hastaların (%100) tedavisinde NSAİİ kullanımı anlamlı fazla saptandı($p<0,001$). MIS-C tanılı hastaların hepsinde (%100) ve COVID-19 ilişkisiz hastaların %92,9’unda ASA kullanımı anlamlı fazla saptandı($p=0,015$). Tedaviye dirençli hastalarda 2. doz İVİG tedavisi COVID-19 ilişkili hastaların %80’ine, MIS-C hastalarının %84,6’sına verildi. 2. doz İVİG tedavisi COVID-19 ve MIS-C hastalarında anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). MIS-C tanılı 2 hastanın (%7,7) ve COVID-19 ilişkisiz 1 hastanın (%7,1) immünmodülatör tedavi olarak anakinra ihtiyacı oldu. Pandemi sonrası miyokarditli grupta, yoğun bakım yatışında hastaların pozitif inotrop desteği ihtiyacında anlamlı artış saptandı($p<0,05$). Pandemi öncesi grupta

plazmaferez ve CRRT ihtiyacı yokken pandemi sonrası grupta hastaların 2'sinde (%4) plazmaferez ve 1'inde (%2) CRRT ihtiyacı olsa da anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$). Pandemi sonrası grupta COVID-19 ilişkili 1 hastanın (%16,7) ve MIS-C tanılı 1 hastanın (%3,8) plazmaferez, COVID-19 ilişkisiz 1 hastanın (%7,1) CRRT ihtiyacı oldu. Pandemi öncesi ve sonrası hastaların ECMO ihtiyacı olmadı. Pandemi sonrası hastaların nazal oksijen desteği ve mekanik ventilasyon ihtiyacında artış olsa da anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$). Pandemi öncesi hastalarda nazal oksijen desteği ihtiyacı yokken pandemi sonrası COVID-19 ilişkili 1 hastada (%16,7) ve MIS-C tanılı 6 hastada (%23,1) nazal oksijen desteği ihtiyacı oldu. Pandemi öncesi 1 hastanın (%9,1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olurken pandemi sonrası COVID-19 ilişkili 3 hastada (%50), MIS-C tanılı 8 hastada (%30,8) ve COVID-19 ilişkisiz 2 hastada (%14,3) mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Pandemi öncesi entübe olan hasta yokken pandemi sonrası 5 hasta (%10) entübe olarak invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Her iki grupta hayatını kaybeden hastamız olmadı. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacının olası öngörücüleri olarak tanıyaşı, cinsiyet, lökosit sayısı, CRP, ESH, troponin-T, proBNP değişkenleri seçildi. Yapılan lojistik regresyon modelinde yoğun bakım ünitesi ihtiyacını en iyi öngören değişkenler, CRP ve proBNP olarak belirlendi(sırasıyla $p=0,020$ ve $p<0,001$). Yoğun bakım yatış riskini proBNP yaklaşık 19,2 kat, CRP yaklaşık 1,8 kat arttırmaktadır. CRP ve proBNP değişkenlerinin alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisinde ProBNP'nin, CRP'ye göre sensitivitesi (%87,5) ve spesifitesi (%80,8) daha yüksektir ve yoğun bakıma yatışta ProBNP'nin değerlendirmeye alınması daha fazla yardımcı olabilir.

Sonuç: COVID-19 pandemisi, miyokardit sıklığını arttırmıştır. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddeti daha ağır seyretmiştir. Hastaların COVID-19 pandemisinin etkisiyle yoğun bakım ünitesi ihtiyacı artmıştır. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların prognozu daha kötü seyretmekte ve izlemde komplikasyonlar görülmektedir. Yoğun bakım yatışı için proBNP ve CRP değerlerinin dikkate alınması yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Miyokardit, SARS-CoV-2, COVID-19, MIS-C, COVID-19 Aşısı, pediatri

ABSTRACT

The effect of the COVID-19 pandemic on children with a diagnosis of myocarditis hospitalized in the pediatric cardiology service

Background and Objective: Myocarditis is myocardial inflammation that occurs due to any infectious, autoimmune, toxic and immune-mediated cause. The most common cause of myocarditis is viral infections. Its clinical spectrum ranges from asymptomatic or mild disease to severe heart failure, refractory arrhythmias, cardiogenic shock, and sudden cardiac death. Dilated cardiomyopathy may develop in 30% of cases. Myocarditis cases were reported in people infected with the virus called SARS-CoV-2 from the coronavirus family, which started in the Hubei province of China on 8 December 2019 and caused a pandemic all over the world. Myocarditis may develop in children during COVID-19, and MIS-C (Multisystem inflammatory syndrome), a rare but severe complication of COVID-19 that develops 2-3 weeks after infection, may also cause myocarditis. It has been observed that myocarditis develops as an undesirable side effect after the mRNA COVID-19 vaccine, which was started to be administered to children over the age of 12.

The aim of the study was to retrospectively evaluate children diagnosed with myocarditis before and after the COVID-19 pandemic; To compare the clinical course, myocarditis etiologies, laboratory findings, diagnostic tests, disease severity, prognosis, treatment applications, intensive care needs of children with myocarditis before and after the pandemic, to determine the effect of the pandemic on myocarditis in pediatric patients and to evaluate the risk factors for hospitalization in the intensive care unit.

Materials and Methods: Patients between the ages of 0-18 who were hospitalized with the diagnosis of myocarditis in the Pediatric Cardiology Service of Ege University Faculty of Medicine between 2017-2022 were included in this study. Sociodemographic characteristics of the patients, anthropometric data, vital signs at the time of admission to the hospital, complaints at admission, diseases before diagnosis, laboratory and imaging results, disease severity and prognosis, need for intensive care unit, treatment methods, morbidity and mortality data, risk factors for intensive care hospitalization. was evaluated. In addition, patients diagnosed with post-COVID-19 myocarditis were divided into 4 subgroups as COVID-19-associated, MIS-C-associated, COVID-19 (mRNA) vaccine-associated, and non-

COVID-19-related myocarditis; These 4 subgroups were also compared within themselves and evaluated.

Findings: A total of 61 children, 41 boys (67%) and 20 girls (33%), were included in the study. The date of December 2019 was accepted as the beginning of the pandemic. Pediatric patients diagnosed with myocarditis 2.5 years before and 2.5 years after the onset of the pandemic were included in the study; Of 61 patients, 11 (18%) were diagnosed with myocarditis before the pandemic and 50 (82%) after the pandemic. Groups of patients diagnosed with myocarditis before and after COVID-19 were compared. Of 50 patients diagnosed with post-COVID-19 myocarditis, 6 (12%) were COVID-19 related, 26 (52%) MIS-C related, 4 (8%) COVID-19 (mRNA) vaccine related, and 14 Two (28%) of them were evaluated as COVID-19 unrelated myocarditis. While there was a male predominance in patients before and after COVID-19, no significant difference was found between the mean age at diagnosis. The age group distribution of the patients in the COVID-19 related group showed a bimodal distribution as 0-2 years (50%) and 12-18 years (50%). More than half (76.9%) of the patients in the MIS-C group were over 6 years old. All patients who received the COVID-19 vaccine and more than half of the patients in the COVID-19 unrelated group were over 12 years of age. When the seasonal distribution of patients diagnosed with myocarditis was examined, there was no difference in the seasonal distribution of patients before COVID-19, while patients after COVID-19 were diagnosed more in seasons other than summer. Post-COVID-19 patients had significantly higher heart rate, respiratory rate, body temperature, and significantly lower systolic and diastolic blood pressures at the time of admission ($p<0.05$). The most common complaints of patients before and after COVID-19 were upper respiratory tract infection symptoms (sore throat, runny nose, sneezing) and chest pain. Although complaints of chest pain, nausea-vomiting, cough, headache, muscle-joint pain, conjunctival rash, decreased urine output, rash and significant deterioration in general condition were more common in patients diagnosed with myocarditis after COVID-19, no statistically significant difference was found. Significant deterioration in general condition (65.4%), muscle-joint pain (50%), rash (46.2%) and conjunctival redness (34.6%) were found to be significantly higher in MIS-C patients ($p<0.05$).). Complaints of chest pain were found to be significantly higher after COVID-19 vaccination and in patients unrelated to COVID-19 ($p<0.001$). While the disease severity of 72.7% ($n=8$) of the patients before COVID-19 was found to be significantly mild, the disease severity of 60% ($n=30$) of the post-COVID-19 patients was found to be significant moderate-severe ($p=0.049$). In patients diagnosed with

post-COVID-19 myocarditis, 66.7% (n=4) of COVID-19-related patients and 88.5% (n=23) of MIS-C patients had significant moderate to severe disease severity. After the -19 vaccination, the disease severity of all (100%) and 78.6% (n=11) of the patients unrelated to COVID-19 was found to be significantly mild ($p<0.001$). Although the length of hospital stay was longer in the post-COVID-19 group, no statistically significant difference was found. The need for intensive care unit was found to be significantly higher in patients with myocarditis after the pandemic ($p=0.020$). There was no significant difference between the groups in terms of intensive care hospitalization. In the laboratory data at the time of diagnosis, lymphopenia, leukocyte count, CRP and ESR elevation were found to be statistically significant in the post-COVID-19 groups ($p<0.05$). Leukocytosis and lymphopenia were found to be significant in the laboratory data of patients diagnosed with COVID-19, MIS-C, and myocarditis after COVID-19 vaccine ($p<0.05$). ProBNP elevation was found to be significant in patients with COVID-19 and MIS-C diagnosis ($p=0.002$). CRP and ESR elevations were found to be significant in patients diagnosed with MIS-C ($p<0.001$). Troponin-T, CK and CK-MB were found to be significantly higher in patients after COVID-19 vaccine ($p<0.001$). No significant difference was found in the diagnostic tests (respiratory virus panel, viral serology, nasal swab, culture antibiogram) performed for non-COVID-19 infectious agents in patients diagnosed with myocarditis before and after the COVID-19 pandemic. There was no significant difference in terms of ECG and ECO findings of the patients before and after the COVID-19 pandemic. ST-T change in ECG (66.7%) in COVID-19-related patients diagnosed with myocarditis after the COVID-19 pandemic, arrhythmia (53.8%) in patients diagnosed with MIS-C, and arrhythmia (50%) in patients after COVID-19 vaccine) was found to be significantly higher ($p=0.005$). Normal ECG findings (57.1%) were found to be significantly higher in patients diagnosed with COVID-19 unrelated myocarditis ($p=0.005$). It was determined that there was a significant increase in LVEF detected in the control ECHO at the time of diagnosis and at the 3rd month after treatment in both groups before and after the COVID-19 pandemic ($p<0.0001$). Cardiogenic shock, septic shock, permanent cardiac systolic dysfunction and multi-organ involvement were significantly higher in patients with myocarditis after the COVID-19 pandemic ($p<0.05$). Septic shock was found significantly higher in 14 (53.8%) and multi-organ involvement in 26 (100%) patients diagnosed with MIS-C ($p<0.001$). A significant excess of ARDS was detected in 2 (33.3%) of the COVID-19-related patients ($p=0.014$). The use of NSAIDs in the treatment of patients diagnosed with myocarditis before COVID-19, and the use of clexane and steroids in patients after COVID-19 were significantly higher ($p<0.05$). The number of patients resistant to treatment was significantly higher in the post-COVID-19 myocarditis group. Therefore, the

need for 2nd dose IVIG and immunomodulatory treatment was found to be higher in this group. The use of ASA (66.7%), clexane (66.7%) and steroids (83.3%) was found to be significantly higher in the treatment of patients with COVID-19 ($p<0.05$). ASA, clexane and steroid use were significantly higher in all (100%) patients diagnosed with MIS-C ($p<0.05$). NSAID use was found to be significantly higher in the treatment of all patients (100%) after the COVID-19 vaccine ($p<0.001$). ASA use was significantly higher in all (100%) patients diagnosed with MIS-C and 92.9% of patients unrelated to COVID-19 ($p=0.015$). In treatment-resistant patients, the second dose of IVIG treatment was given to 80% of COVID-19-related patients and 84.6% of MIS-C patients. 2nd dose IVIG treatment was found to be significantly higher in COVID-19 and MIS-C patients ($p<0.001$). 2 patients (7.7%) diagnosed with MIS-C and 1 patient (7.1%) unrelated to COVID-19 needed anakinra as immunomodulatory therapy. In the post-pandemic group with myocarditis, there was a significant increase in the need for positive inotropic support in the intensive care unit admission ($p<0.05$). While there was no need for plasmapheresis and CRRT in the pre-pandemic group, there was no significant difference in the post-pandemic group, although 2 (4%) of the patients needed plasmapheresis and 1 (2%) CRRT ($p>0.05$). In the post-pandemic group, 1 patient (16.7%) with COVID-19 and 1 patient with MIS-C (3.8%) needed plasmapheresis, and 1 patient (7.1%) without COVID-19 needed CRRT. Before and after the pandemic, patients did not need ECMO. Although there was an increase in the need for nasal oxygen support and mechanical ventilation after the pandemic, no significant difference was found ($p>0.05$). While there was no need for nasal oxygen support in pre-pandemic patients, nasal oxygen support was needed in 1 patient (16.7%) with COVID-19 and 6 (23.1%) patients with MIS-C diagnosis after the pandemic. While 1 patient (9.1%) needed mechanical ventilation before the pandemic, 3 patients (50%) associated with COVID-19 after the pandemic, 8 patients (30.8%) with MIS-C and 2 patients (14%, who are not related to COVID-19) needed mechanical ventilation. While there were no patients who were intubated before the pandemic, 5 patients (10%) needed invasive mechanical ventilation after the pandemic. There was no significant difference between the groups ($p>0.05$). No patient died in either group. Age at diagnosis, gender, leukocyte count, CRP, ESR, troponin-T, proBNP variables were selected as possible predictors of intensive care unit need. In the logistic regression model, the variables that best predicted the need for intensive care unit were determined as CRP and proBNP ($p=0.020$ and $p<0.001$, respectively). ProBNP increases the risk of intensive care hospitalization approximately 19.2 times and CRP increases approximately 1.8 times. In the receiver operating characteristic (ROC) curve of CRP and proBNP variables, ProBNP has higher

sensitivity (87.5%) and specificity (80.8%) than CRP, and evaluation of ProBNP in intensive care unit admission may be more helpful.

Conclusion: The COVID-19 pandemic has increased the incidence of myocarditis. The severity of the disease was more severe in patients diagnosed with myocarditis after COVID-19. With the effect of the COVID-19 pandemic, the need for intensive care units has increased. Patients diagnosed with myocarditis after COVID-19 have a worse prognosis and complications are observed in the follow-up. Considering proBNP and CRP values for intensive care admission may be a guide.

Keywords: Myocarditis, SARS-CoV-2, COVID-19, MIS-C, COVID-19 Vaccine, pediatrics

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1.** Miyokardit viral etkenleri
- Tablo 2.** Miyokardit viral olmayan enfeksiyöz etkenleri
- Tablo 3.** Miyokardit enfeksiyöz olmayan etkenleri
- Tablo 4.** Miyokardit tanısında kullanılan tanı testlerinin bulguları
- Tablo 5.** Klinik olarak şüpheli miyokardit için klinik sunumlar ve tanı kriterleri
- Tablo 6.** COVID-19'un Klinik Sunumu
- Tablo 7.** MIS-C tanı kriterleri
- Tablo 8.** MIS-C ve hiperinflamatuvar sendromların ayırıcı tanısı
- Tablo 9.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların demografik özellikleri, antropometrik verileri ve başvuru anı vital bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 10.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılım
- Tablo 11.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı öncesi hastalıklarının karşılaştırılması
- Tablo 12.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların başvuru yakınmaları
- Tablo 13.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddetinin değerlendirilmesi
- Tablo 14.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastane yatış süresi ve yoğun bakım ünitesi ihtiyacının değerlendirilmesi
- Tablo 15.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların laboratuvar verileri
- Tablo 16.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKG bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 17.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKO bulgularının karşılaştırılması

- Tablo 18.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların prognozunun değerlendirilmesi
- Tablo 19.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırılması
- Tablo 20.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım yatışındaki tedavi uygulamalarının karşılaştırılması
- Tablo 21.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların demografik özellikleri, antropometrik verileri ve tanı anı vital bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 22.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımının karşılaştırılması
- Tablo 23.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı öncesi hastalıklarının karşılaştırılması
- Tablo 24.** COVID-19 pandemisi sürecinde miyokardit tanısı alan hastaların başvuru yakınmaları
- Tablo 25.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddetinin değerlendirilmesi
- Tablo 26.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastane yatış süresi ve yoğun bakım durumunun karşılaştırılması
- Tablo 27.** COVID-19 pandemisi sürecinde miyokardit tanısı alan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması
- Tablo 28.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalarının EKG bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 29.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKO bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 30.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların prognozunun değerlendirilmesi
- Tablo 31.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırılması
- Tablo 32.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ünitesi yatışındaki tedavi uygulamalarının karşılaştırılması

Tablo 33. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ünitesi yatışını öngören prediktif faktörlerin belirlenmesi; Çoklu lojistik regresyon analizi- Geriye doğru (backward) eliminasyon yöntemi

Tablo 34. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ünitesi yatış kararını destekleyici prediktif faktörlerin değerlendirilmesi



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** 3 fazda viral miyokarditin zaman süreci
- Şekil 2.** SARS-CoV-2 virüsünün yapısı
- Şekil 3.** SARS-CoV-2 bulaş döngüsü
- Şekil 4.** SARS-CoV-2 yaşam döngüsü
- Şekil 5.** Renin-anjiyotensin sistemi, ACE2 ve COVID-19 enfeksiyonu için hedef Organlar
- Şekil 6.** COVID-19 ortamında troponin yükselmesi ve olası mekanizmalar
- Şekil 7.** COVID-19’da miyokard hasarının potansiyel mekanizmaları
- Şekil 8.** COVID-19'un Patogenezi ve Kliniğe Yansıması
- Şekil 9.** Çocuklarda MİS-C patogenezi
- Şekil 10.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların cinsiyet dağılımı
- Şekil 11.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların tanı mevsimlerine göre Dağılımı
- Şekil 12.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların yaş gruplarına göre dağılımı
- Şekil 13.** COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların hastalık şiddeti
- Şekil 14.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta grupları
- Şekil 15.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının cinsiyet dağılımı
- Şekil 16.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının aylara göre dağılımı
- Şekil 17.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yıllara göre dağılımı
- Şekil 18.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı
- Şekil 19.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddeti
- Şekil 20.** COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ihtiyacı
- Şekil 21.** Yoğun bakım ihtiyacını öngörmede CRP ve proBNP için ROC eğrisi
- Şekil 22.** Yoğun bakım ihtiyacını öngörmede proBNP için kesim noktası
- Şekil 23.** Yoğun bakım ihtiyacını öngörmede CRP için kesim noktası

KISALTMALAR LİSTESİ

CMV	: Sitomegalovirüs
PVB-19	: Parvovirüs B19
HHV-6	: İnsan herpes virüsü 6
EBV	: Epstein-barr virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
MIS-C	: Multisistem inflamatuvar sendrom
PIMS-TS	: SARS-CoV-2 ile ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendromu
COVID-19	: Koronavirus hastalığı-2019
SARS-CoV	: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü
SARS-CoV-2	: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2
MERS-CoV	: Orta doğu solunum sendromu koronavirüsü
DKMP	: Dilate kardiyomiyopati
WHO/ISFC	: Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
WHO	: World Health Organization
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
ESC	: European Society Of Cardiology-Avrupa Kardiyoloji Derneği
IHC	: İmmünohistokimya
LGE	: Geç gadolinyum doluşu
CK	: Kreatin Kinaz
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
cTn	: Kardiyak Troponin
TnI	: Troponin I

TnT	: Troponin T
CK-MB	: Kreatin Kinaz Myoglobin Band
CRP	: C-reaktif-protein
Pro-BNP	: Pro-Brain Natriüretik Peptit
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LV	: Sol Ventrikül
RAS	: Renin-anjiyotensin sistemi
IL	: İnterlökin
IL-2R	: İnterlökin-2R
IL-6	: İnterlökin-6
IFN	: İnterferon
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
SAGE	: Bağışıklama Uzmanları Stratejik Danışma Grubu
BLA	: Biyoloji Lisans Başvurusu
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
EUA	: Acil Kullanım İzni
ACIP	: Danışma Komitesi Bağışıklama Uygulamaları
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
KMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
AKS	: Akut koroner sendrom
KH	: Kawasaki hastalığı
DİC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
TŞS	: Toksik şok sendromu
HLH	: Hemofagositik lenfohistiyositoz
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
RBD	: Reseptör bağlanma alanı

EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ASA	: Asetilsalisilik asit
İViG	: İntravenöz immunglobülin
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
RT-PCR	: Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
EMB	: Endomiyokardiyal Biyopsi
KMP	: Kardiyomiyopati
CRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
ECMO	: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
IMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
BPAP	: Bilevel pozitif hava yolu basıncı
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
NIPPV	: Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon
HFNC	: Yüksek akışlı nazal kanül
VT	: Tidal volüm
iNO	: İn hale nitrik oksit
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
PARDS	: Pediatrik Akut Respiratuar Distres Sendromu
LNP	: Lipit nanopartikül
GBS	: Guillain Barre Sendromu
PCT	: Prokalsitonin
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
RA	: Romatoid Artrit
SS	: Standart sapma
VAD	: Ventriküler assist device
MAS	: Makrofaj aktivasyonu sendromu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Miyokardit, histolojik, immünolojik ve immünohistokimyasal kriterlere göre tanı konulan kalp kasının inflamasyonudur. Etiyolojide enfeksiyöz, otoimmün, toksik ve immün-aracılı nedenler gibi oldukça geniş bir yelpaze yer alır. En sık miyokardit nedeni, viral enfeksiyonlardır(1). Viral miyokarditin en yaygın nedenleri; enterovirüs, adenovirüs, parvovirüs B19 (PVB-19), ebstein-barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve insan herpes virüsü-6 (HHV-6) dır(2). Özellikle pediatrik yaş grubunda oldukça heterojen bir hastalıktır. Klinik başlangıç, hafif dispne veya spesifik tedavi olmaksızın düzelen göğüs ağrısından kardiyojenik şok ve ölüme kadar geniş bir yelpazede kendini gösterebilir. Kronik kalp yetmezliği ile birlikte dilate kardiyomiyopati (DKMP), miyokarditin başlıca uzun vadeli sekelidir ve kalp transplantasyonu için yaygın bir endikasyondur(3). Olguların %30'unda dilate kardiyomiyopati gelişebilir. Ayrıca genç hastalarda ani, beklenmedik ölüm nedenidir. Tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilen endomiyokardiyal biyopsi rutinde oldukça düşük oranda kullanılmaktadır(1). Kardiyak MRI, biyopsi yapılamayan olgularda miyokardit tanısında etkili bir noninvaziv tanı aracıdır(4). Geniş semptom yelpazesinden dolayı miyokarditin gerçek insidansını ve prevalansını tahmin etmek zordur. Pediatrik miyokarditin tahmini yıllık insidansı 100.000 çocukta 1 ila 2 olup nadir bir hastalıktır(5,6). Pediatrik hastalarda survey oranları %93'e kadar çıkabilmektedir. Miyokardit hastalarında prognoz, altta yatan etiyolojiye göre değişir. Yapılan çalışmalar yenidoğanlarda ve bebeklerde önemli bir mortalite (%33-45 sağkalım, %23-32 iyileşme) olduğunu ancak 1 ile 18 yaş arasındaki çocuklarda daha iyi sonuçların (%78-80 sağkalım, %46-67 iyileşme) olduğunu göstermiştir. Pediatrik popülasyonda miyokarditin genel mortalite oranı %7-15 olarak bildirilmiştir(7). Miyokarditin tedavisi etiyolojiye yönelik semptomatiktir(8). İmmünoşüpresif ve intravenöz immünooglobulin tedavileri gibi terapötik modaliteler kapsamlı bir şekilde çalışılsa da tedavinin temeli destekleyici olmaya devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 8 Aralık 2019 tarihinde ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinde bildirilen şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)'u 11 Mart 2020'de pandemi ilan etti. Türkiye'de aynı tarihte ilk COVID-19 vakası bildirildi. COVID-19 vakalarının %1-5'i pediatrik hastalarda görüldü. Ağustos 2022 itibarıyla, bu halk sağlığı acil durumu dünya çapında yaklaşık 582 milyon insanı etkiledi ve 6 milyondan fazla ölümle sonuçlandı(9). Eş zamanlı Türkiye'de 15,9 milyon COVID-19 vakası, 99 binin üstünde ölümle sonuçlandı(10). Pandemi sürecinde SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde miyokardit vakaları bildirilmeye

başlandı(11). COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında çocuklarda miyokardit gelişebileceği görüldü. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), COVID-19'un en yaygın ve mortal kliniği olsa da, troponin yüksekliğine neden olan miyokard hasarı hastaların yaklaşık %7-28'inde görüldü. Bunun da artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu düşünüldü. COVID-19 hastaları arasında miyokardit prevalansı belirsizdir, çünkü erken raporlar miyokarditi değerlendirmek için spesifik tanı yöntemlerine sahip değildi(6,12-14). Yetişkinlerle kıyaslandığında, çocuklarda hastaneye yatış ve mortalite oranı düşüktü. Avrupa ülkelerinde, çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) yatış %10'dan azdı. Bununla birlikte, New York City'de COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan pediatrik hastaların %28'inde ÇYBÜ ihtiyacı oldu. Bunların %84'ü ≥ 11 yaşındaydı. COVID-19'lu pediatrik hastalar için bildirilen ölüm oranları oldukça düşüktür(< %1).

Nisan 2020'de İngiltere'den gelen raporlar, çocuklarda çoklu organ disfonksiyonu yapan COVID-19 ile epidemiyolojik olarak bağlantılı şiddetli sistemik hiperinflamasyon vakaları bildirmeye başladı. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), World Health Organization (WHO) tarafından bu durum 'Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)' veya SARS-CoV-2 ile ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendromu (PIMS-TS) olarak tanımlandı. Bu hastaların ortak özellikleri ateş, döküntü, mukokütanöz tutulum ve lenfadenopati gibi Kawasaki Hastalığı (KH) benzeri klinik bulguların eşlik etmesi, gastrointestinal sistem tutulumu (bulantı, kusma, karın ağrısı) ve SARS-CoV-2 için serolojik kanıt olmasıydı. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından ortalama 4-6 hafta sonra ortaya çıkan MIS-C'nin miyokardite de neden olduğu raporlandı. Mevcut tahmini MIS-C insidansının, COVID-19 ile enfekte olan 21 yaşından küçük 1.000.000 kişi başına yaklaşık 316 olduğu tahmin edilmektedir(15). Tüm bunlarla birlikte, 12 yaş üstü çocuklara uygulanan mRNA COVID-19 aşısı sonrası da istenmeyen yan etki olarak miyokardit gelişen vakalar bildirilmeye başlandı(6,11,12).

Bu araştırmada COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardite neden olan tüm bu etiyolojiler değerlendirilecektir. COVID-19 pandemisinin miyokardit tanılı hastalar üzerindeki etkisi araştırılacaktır. Sonuç olarak, günümüzde miyokardit tanı ve tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen morbidite ve mortalitesi hala önemini korumaktadır. Kısa ve uzun dönem prognoz belirleyicilerinin anlaşılması için daha fazla çabaya ihtiyaç vardır. COVID-19 pandemisi sonrasında miyokardit insidansının arttığı, hastalık şiddetinin ağırlaştığı ve yoğun bakım ihtiyacının arttığı gözlenmiştir. Biz de bu çalışmada pandemi sürecinde hastaneye başvuran hastalarda miyokardit görünme oranı, etiyolojisi ve klinik seyrindeki değişiklikleri belirlemeyi hedefledik.

2017-2022 yılları arasında (Pandemiden 2,5 yıl önce ve 2,5 yıl sonra) Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde miyokardit tanısı alarak yatan ve çocuk kardiyolojisi poliklinik takibine alınan, 0-18 yaş arası hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik verileri, vital bulguları, hastaneye başvuru yakınmaları, laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri, tanı anındaki elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) bulguları, kardiyak görüntüleme bulguları, tedaviler, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, yoğun bakım ünitesindeki tedavi uygulamaları (pozitif inotrop desteği, plazmaferez, sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO), oksijen/mekanik ventilasyon desteği), 3. ay kontrol EKO bulguları, hastalığın şiddeti, prognozu, mortalitenin değeriendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİYOKARDİT

2.1.1. Tanım

Miyokardit, DSÖ tarafından belirlenmiş histolojik, immünolojik ve immünohistolojik kriterlere göre teşhis edilen kalp kasının inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanmıştır(7,16). Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu (WHO/ISFC), 1980'lere kadar miyokardit ve diğer kardiyomiyopatileri ayırmadan spesifik kardiyomiyopati sebepleri içinde gruplandırmıştır(17). 1995 yılında WHO/ISFC, miyokard hastalıklarının tanımı ve sınıflandırmasında çeşitli değişiklikler yaptı. Kardiyomiyopatiler, kalp disfonksiyonu ile ilişkili kalp hastalıklarıdır. Miyokardit, aynı zamanda dilate kardiyomiyopatinin bir alt sınıfına ait olan edinilmiş bir inflamatuvar kardiyomiyopatidir(18). 1986'da önerilen Dallas kriterleri histopatolojik sınıflandırma yaptı. Miyosit dejenerasyonu ve iskemik olmayan nedene bağlı nekroz ile ilişkili miyokard içindeki inflamatuvar infiltratların varlığını gerektiren EMB örneklerinde miyokardit tanısı için kullanıldı(16). Miyokarditin histolojik tanısı, inflamatuvar hücre infiltratının tipine göre sınıflandırılan farklı formları içerir: lenfositik, eozinofilik, polimorfik, dev hücreli miyokardit ve kardiyak sarkoidoz(19). Miyokardit, akut, subakut veya kronik olabilir. Miyokardı fokal veya diffüz tutabilir(20). Akut miyokardit, %25 kardiyomiyopatiye ilerlerken bunların yılda %5'i kalp nakli gerektirir veya ölür. Bu nedenle doğru tanı önemlidir(21).

2.1.2. Epidemiyoloji

Klinik görünümünün heterojenliği ve tanısal altın standart olan endomiyokardiyal biyopsinin (EMB) seyrek kullanımı nedeniyle miyokarditin kesin insidansını belirlemek zordur(8,24). Vakaların yarıdan fazlası 40 yaş altında görülür. Bebek ve adolesanlarda iki pik yapar. Miyokardit prevalansı, acil servis başvurularından retrospektif yapılmış bir çalışmada 0,5 vaka/10.000 olarak saptanmıştır(25). Hastalığın yılda 100.000'de 1 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Ancak tanı konulamayan önemli sayıda vaka nedeniyle gerçek insidans büyük ölçüde bilinmemektedir(26,27). Bu yüzden epidemiyoloji ile ilgili veriler postmortem çalışmalardan elde edilmektedir. Otopsi raporları, incelenen popülasyona göre miyokardit insidansına ilişkin değişken tahminler ortaya koymuştur. Otopsi çalışmalarında miyokardit varlığı %0,12 ile %12 arasında değişmektedir(28) Tüm çocuk ölümlerinde %2 oranında miyokardit tanısı konulmuştur(29). Miyokardit Tedavi Çalışması, açıklanamayan

kalp yetmezliği olan hastalarda biyopsi ile belgelenen miyokardit insidansının %9,6 olduğuunu bildirdi(30). Miyokardit ayrıca ani ölümün ve çocukluk çağı KMP'sinin önemli bir nedenidir. Pediatrik popölasyonda akut miyokardit tanısı konulduktan sonra ölüm ve kalp transplantasyonu riski 12 yıla kadar devam eder(31) Ani kardiyak ölümlerin okul çağında yaklaşık %16 ile %20'si, ergenlerin ve genç yetişkinlerin %17'si miyokardite sekonderdir. Dilate kardiyomiyopati vakalarının %27'si, açıklanamayan kardiyomiyopati vakalarının ise %9'u miyokardite sekonderdir(31,32). Pediatri servisine yatırılan vakaların büyük çoğunluğunda (%80) yoğun bakım ihtiyacı olurken, vakaların bir kısmında (%4-19) ECMO ve/veya ventriküler assist device (VAD) ihtiyacı olabilmektedir(33).

2.1.3.Etiyoloji

Tablo 1. Miyokardit viral etkenleri (7,34)

• Enterovirüsler • Coxackie A • Coxackie B • Echovirüsler • Poliovirüsler	• Herpesvirüsler • Sitomegalovirüs (CMV) • Epstein-barr virüs (EBV) • Varisella zoster virüs (VZV)
• Adenovirüsler	• Hepatit B,C
• Parvovirüs B-19	• Su çiçeği
• İnfluenza A	• Çiçek
• Kabakulak virüsü	• Respiratuar sinsityal virüs (RSV)
• Kızamık virüsü	• İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV)
• Kuduz virüsü	• Koronavirüsler

Miyokardit tanısı konduğunda etiyolojide enfeksiyöz, otoimmün, toksik ve immün-aracılı nedenler gibi oldukça geniş bir yelpazede hastalıklar düşünölmelidir. En sık miyokardit nedeni viral enfeksiyonlardır(7). Bakteriyel veya parazit enfeksiyonları, ilaç reaksiyonları, toksinler, sistemik otoimmün hastalıklar gibi diğer etiyolojiler daha az yaygındır. Vakaların çoğundan virüslerin sorumlu olduğuna yaygın olarak inanılsa da, miyokardit vakalarında doğrudan viral doku hasarının olduğuna dair yetersiz veri vardır. Bununla birlikte, miyokarditin klinik belirtileri olan ve olmayan hastaların kalp dokularında virüsler sıklıkla tespit edilmiştir. Viral miyokarditin en yaygın nedenleri, enterovirüs, adenovirüs, PVB-19, EBV, CMV ve HHV-6'dır. PVB-19 ve HHV-6, miyokarditli erişkin hastalarda tanımlanan en

yaygın viral genomlardır. CMV, immunsupresif hastalarda görüldü. Risk altındaki popülasyonda görülen Hepatit C virüsü (HCV) ve influenza suşları gibi bazı RNA virüsleri konakçı bağışıklık sistemiyle ilişkilidir. HIV, miyokardit ve DKM ile ilişkilendirilmiştir. 8 Aralık 2019 tarihinde ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinde bildirilerek ardından tüm dünyada pandemiye yol açan koronavirüs ailesinden SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüs ile enfekte kişilerde miyokardit olguları bildirildi(36).

Tablo 2. Miyokardit viral olmayan enfeksiyöz nedenleri (7,34)

Bakteriyel	Brucella Chlamydia Clostridium Corynebacterium diphtheriae Klebsiella Leptospira Legionella pneumophila Mycoplasma Mycobacterium tuberculosis Neisseria meningitidis Salmonella Staphylococcus Streptococcus A Haemophilus influenza
Rickettsial	Rickettsia rickettsii Rickettsia tsutsugamushi Coxiella burnetii
Spiroketal	Borrelia burgdorferi Treponema pallidum

Çok sayıda bakteriyel enfeksiyon miyokardite neden olabilse de, bakteriyel kaynaklı miyokardit, viral kaynaklı miyokarditten daha az görülür. Bakteriyel miyokarditler, sepsis kaynaklı olup bakteriyemi miyokardite neden olabilir. En yaygın patojenler meningokok, streptokok ve Listeria'dır. Spiroket Borrelia burgdorferi, hem akut hem de kronik miyokardit ile sonuçlanabilen Lyme hastalığına neden olur. Tam iyileşme olmasına rağmen Lyme kardit bazen kalıcıdır ve kronik kalp yetmezliğine yol açabilir. Protozoal miyokardit etkenlerinden trypanosoma cruzinin neden olduğu chagas hastalığı, Orta ve Güney Amerika'da yaygın bir miyokardit nedeniyken göç ve seyahatlerle artık tüm dünyada daha yaygın olarak

görülmektedir. Akut miyokardit veya kronik DKMP olarak ortaya çıkabilir. Miyokardite yol açan mantar enfeksiyonları nadirdir. Ancak cryptococcus gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve immunsupresif hastalarda sistemik enfeksiyonlar görülmüştür(34).

Tablo 3. Miyokardit enfeksiyöz olmayan nedenleri (7,34)

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	Ampisilin Azitromisin Benzodiazepinler Fenobarbital Metildopa Penisilin Sülfonamidler Sefalosporinler Tetrasiklinler
Toksik Reaksiyonlar	Antrasiklinler Amfetamin Katekolaminler Kokain Siklofosfamid 5-florourasil Fenitoin
Toksik	Akrep/yılan toksini Difteri toksini
Otoimmün Hastalıklar	Çölyak hastalığı Churg-Strauss sendromu (CSS) Akut romatizmal ateş (ARA) Romatoid artrit İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) Sistemik lupus eritematozus (SLE) Miks bağ doku hastalığı Skleroderma Whipple hastalığı Wegener Granülomatozu
Diğer	Kawasaki hastalığı Sarkoidoz Amiloidoz

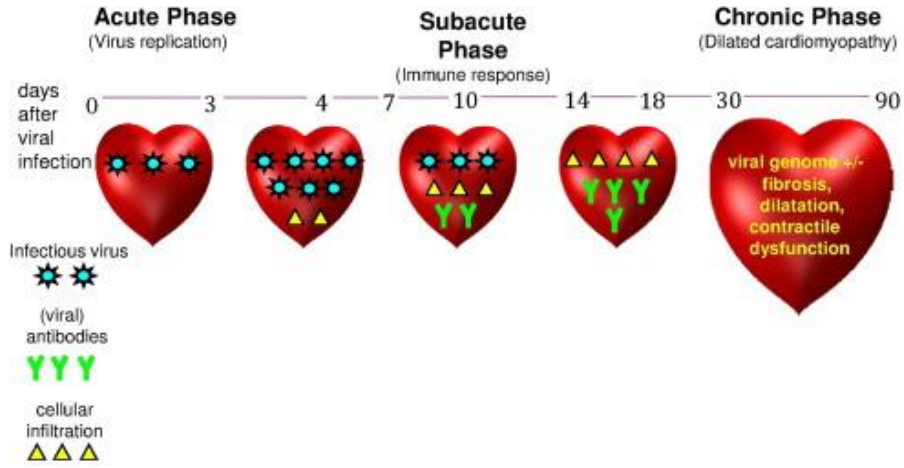
İlaçlar, kalp üzerinde doğrudan toksik etki yaparak veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indükleyerek miyokard inflamasyonuna neden olabilir. Antrasiklin toksisitesi nispeten yaygındır. Kokain, akut miyokarditte artan bir şekilde rol oynar. Ancak siklofosamid, fenitoin, zidovudin ve amfetaminler dahil olmak üzere çok sayıda başka ilaç kardiyotoksositeye neden olabilir. Aşırı duyarlılık miyokarditinde rol oynayan ilaçlar, birkaç antikonvülzan ve antipsikotik ile birlikte bir dizi antibiyotik içerir(34).

2.1.4. Histopatoloji

Lenfositik miyokardit, hem viral hem de otoimmün nedenlerle nadiren de paraziter enfeksiyonlarla ilişkilidir. Histolojik olarak en sık görülen miyokardit formudur. Dev hücreli miyokardit, klinik olarak yanlış teşhis edilen, hızla ölümcül olan ve tedavisi zor bir antitedir. Genellikle genç, önceden sağlıklı kişilerde görülen, erken miyokard biyopsisi tanı için doğru ve hızlı tedaviyi kolaylaştırmak için gereklidir. Granümatöz infiltrat, dev hücrelerin mevcudiyeti olsun veya olmasın, küçük lenfositlerden oluşan bir halka ile çevrelenen merkezi bir histiyosit agregatından müteşekkil sıklıkla birleşen kazeifiye olmayan granülomlar ile karakterize edilir. Bu tip infiltrat, sarkoidozla uyumlu kardiyak tutulum ile ilişkilendirilebilir. Hastalık nadir olmasına rağmen genellikle ölümcüldür. Morfolojideki benzerlik nedeniyle ayırıcı tanıda dev hücreli miyokarditin de düşünülmesi önemlidir. Eozinofilik miyokardit, sıklıkla reçete edilen bir ilaca verilen akut ölümcül reaksiyon olarak çok sayıda vaka raporunda gösterilmiştir. Hipersensitivite miyokarditi ile ilişkilidir(35).

2.1.5. Patoloji

Miyokardit, konağın bağışıklık sistemi ile çevresel tetikleyicilerin etkileşiminden kaynaklanır. Patofizyolojik çalışmaların çoğu murin modellerinde virüslerle yapılmıştır(26,27). Viral miyokarditin murin çalışmaları, çoğunlukla suşa özgü duyarlılık sergileyen Cocksackievirus B3 gibi bir kardiyotropik virüs ile enfekte hayvanlara dayanır(39–42). Viral enfeksiyonun akut miyokard hasarından kronik DKMP'ye ilerleyişini üç faza ayırır.



Şekil 1. 3 fazda viral miyokarditin zaman süreci (43)

- 1) **Akut Miyokardit (Viral Faz) :** İlk üç gün içinde gerçekleşir. Reseptör aracılı endositoz yoluyla kardiyotropik virüsler tarafından doğrudan miyosellüler invazyon, miyosellüler nekroz ve apoptoza yol açan hızlı viral replikasyon ile karakterize edilir(44).
- 2) **Subakut Miyokardit (Otoimmün Faz) :** Birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişen bu fazda doğal ve kazanılmış bağışıklık aktive edilir. İnflamasyon devam ederse patolojik fibrozis, kardiyak yapı ve fonksiyonun modifikasyonu sonucu “remodelling” olur. Kontraktil fonksiyon etkilenebilir. Çoğu miyokarditli hastalarda, virüs eliminasyonu ile immün sistem yanıtı azalır ve sol ventrikül (LV) fonksiyonu sekelsiz düzelir(49).
- 3) **Kronik Miyokardit (Dilate Kardiyomiyopati) :** Virüsün girişinden 15 gün sonra virüs eliminasyonunun hala devam etmesiyle oluşan kompleks immün yanıt bu faza neden olur. Bu faz etkisiz viral klirens, otoimmün yanıtın kalıcılığı, remodellinge yol açan inflamatuvar sürecin sürdürülmesi, kontraktilitede değişiklikler, yaygın fibrozis, dilate kardiyomiyopati ve nörohormonal kompensatuar mekanizmaların aktivasyonu ile karakterize edilir(43,50,51).

2.1.6. Klinik Bulgular

Miyokarditin klinik spektrumu son derece değişkendir. Hastanın yaşına, etiyolojisine, altta yatan patolojilere ve etkilenmenin şiddetine bağlıdır. Hastalık kendi kendini sınırlayabilir ve subklinik olabilir. Asemptomatik hastalıktan akut kalp yetmezliği veya yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilerin neden olduğu ani ölüme kadar değişebilir. Yenidoğanda ateş, huzursuzluk, halsizlik, yetersiz beslenme gibi non-spesifik semptomlar, apne, epizodik siyanoz gibi alarm semptomlar görülebilir. Büyük çocuklarda ateş, miyalji, nezle, iştahsızlık,

kusma gibi non-spesifik semptomlar, nöbet, senkop, miyokardit, ani kardiyak ölüm gibi atipik semptomlar görülebilir(66). Adolesan ve genç erişkinlerdeki ani kardiyak ölümlerin %12'sini oluşturur. Vakaların çoğunda spesifik olmayan semptomlar nedeniyle, klinik zeminde miyokardit tanısı koymak zordur, bu da vakaların %83'üne varan oranlarda bir sağlık kuruluşuna ilk başvuruda tanının atlanmasına neden olur(25,69). Yüksek derecede kardiyak disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişen hastalar, solunum sıkıntısı, terleme, taşikardi, takipne, gallop ritmi, azalmış periferik nabız ve hepatomegali semptomları ile başvururlar(68).

Klinik tabloya dayalı olarak miyokardit tanısı zordur ve bazı durumlarda tek başına mümkün değildir(32,51). Hastalar dört klinik sunum şeklinde tanı alabilirler(2,71).

- 1. Asemptomatik miyokardit:** Hastaların çoğu asemptomatik veya subklinik tabloya sahiptir. Tanı ölümcül aritmiler, tam atriyoventriküler blok (AVB) hatta ani ölüm gibi elektrokardiyografik bulgulara dayanır(2,3).
- 2. Akut miyokardit:** Genellikle sinsi başlayıp günler veya haftalar sürer. Kalp yetmezliği, dilatasyon ve ventriküler disfonksiyon belirti ve bulguları gözlenir. En sık belirtiler nefes darlığı, göğüs ağrısı, aritmi ve senkoptur.
- 3. Fulminan miyokardit :** Pozitif inotrop desteğine ihtiyaç duyan ağır kalp yetmezliği belirti ve semptomlarının akut gelişimi (3 günden kısa), daha önceden viral enfeksiyon semptomları olan refrakter aritmiler ile karakterizedir. Fulminan miyokardit çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülür(27). Zamanında tedaviyle ölüm engellenebilir. Ventriküler fonksiyon tamamen iyileşir. Dilate kardiyomiyopatiye nadiren ilerler ve muhtemelen daha iyi viral klirens nedeniyle kalp transplantasyonu gerektirir(46,72).
- 4. Kronik dilate kardiyomiyopati:** Hastaların %30'unda kronik kalp yetmezliği yanında DKMP gelişir, klinik prezentasyon doğrudan ventriküler fonksiyonun etkilenme derecesi ile ilişkilidir(72).

2.1.7. Tanı Yöntemleri

Şu anda tek bir klinik veya görüntüleme bulgusu miyokardit tanısını kesin olarak doğrulamamaktadır. Bunun yerine, hastalığı teşhis etmek ve tedaviyi yönlendirmek için öykü, klinik değerlendirme, invaziv olmayan ve invaziv test sonuçlarını içeren entegre bir özet kullanılmalıdır(73). Çünkü tanı, klinik ve paraklinik bir toplamın ürünüdür. Yüksek klinik

şüpheye sahip olmak önemlidir çünkü hastaların %84'ünün tanıdan en az 14 gün önce birden fazla hastane başvurusu vardır(69).

Tablo 4. Miyokardit tanısında kullanılan tanı testlerinin bulguları (74–87)

TANI TESTİ	BULGULAR
Biyobelirteçler	Miyokardiyal sito-nekroz belirteçleri • TnT/TnI yüksekliği • Miyogloblin ve kreatinin kinaz-MB (CK-MB) artışı Enflamasyon belirteçleri • Perikardiyal tutulum durumunda lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif-proteini (CRP) yükselir. Viral seroloji • Anti-viral antikorların (IgM ve IgG) poliklonal uyarımı Serum kardiyak otoantikorları • Çeşitli kardiyak ve kasa spesifik otoantijenlere karşı otoantikorlar, immün aracılı miyokarditi düşündürür.
Elektrokardiyogram	• Sinüs taşikardisi • 1 ve 3. derece atriyoventriküler (AV) blok • İntraventriküler iletim gecikmesi veya tam dal bloğu • Aritmiler (sık prematüre atımlar, supraventriküler taşikardi, malign aritmiler) • ST ve T dalgası değişikliği • PR depresyonu ve ST yükselmesi (genellikle miyoperikardit durumunda)
Ekokardiyografi	• Bölgesel duvar hareketi anormallikleri ve/veya global disfonksiyon ile birlikte duvar kalınlığı • Diyastolik fonksiyon bozukluğu • Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu • Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon düşüklüğü • Perikardiyal inflamasyon ve efüzyon
Kardiyak Manyetik Rezonans	• Klasik miyokarditik paternde ödem ve/veya geç gadolinyum tutulumu (LGE) • T2 ağırlıklı görüntülerde fokal veya global miyokardiyal sinyal yoğunluğu artışı • Gadolinyum ile zenginleştirilmiş T1 ağırlıklı görüntülerde miyokard ve iskelet kası arasında global miyokard erken gadolinyum tutulumu oranında artış • En az bir fokal inversiyon kurtarma için hazırlanmış GE T1 ağırlıklı görüntülerde (LGE) iskemik olmayan bölgesel dağılıma sahip lezyon
Koroner anjiyografi	• Normal koroner arterler
Endomiyokardiyal biyopsi	• İnflamatuar infiltratlar • Miyosit dejenerasyonu ve nekrozu • Spesifik immün-histolojik modeller (örneğin dev hücre, eozinofilik miyokardit, sarkoidoz)

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Miyokard ve Perikardiyal Hastalıklar Çalışma Grubu'nun pozisyon bildiriminde, miyokardit etiyolojisi, teşhisi, yönetimi ve tedavisi hakkında güncel literatür gözden geçirilmiş ve klinik olarak şüpheli miyokardit için yeni tanı kriterleri önerilmiştir(8). ESC pozisyon bildirimine göre klinik olarak şüpheli miyokardit: (1) anjiyografik saptanabilir koroner arter hastalığı (koroner stenoz $\geq$ %50); (2) sendromu açıklayabilecek bilinen önceden var olan kardiyovasküler hastalık veya kalp dışı nedenler (örn. konjenital kalp hastalığı, kapak hastalığı, hipertiroidizm, vb.) yokluğunda farklı kategorilerden ≥ 1 klinik sunum ve ≥ 1 tanı kriteri varlığında tanımlanır. Şüphe, daha fazla yerine getirilen kriter sayısı ile daha yüksektir. Hasta asemptomatik ise ≥ 2 tanı kriteri karşılanmalıdır(74).

Tablo 5. Klinik olarak şüpheli miyokardit için klinik sunumlar ve tanı kriterleri (74)

KLİNİK SUNUMLAR	
• Akut göğüs ağrısı, perikarditik veya yalancı iskemi • Yeni başlayan dispne (3 aya kadar olan günler) veya kötüleşmesi: istirahat veya egzersiz dispnesi ve/veya sol ve/veya sağ kalp yetmezliği semptomları olsun veya olmasın yorgunluk • Subakut/kronik dispne (> 3 ay) veya kötüleşmesi: istirahat veya egzersiz dispnesi ve/veya sol ve/veya sağ kalp yetmezliği semptomları olsun veya olmasın yorgunluk • Çarpıntı ve/veya açıklanamayan aritmi ve/veya senkop ve/veya durdurulmuş ani kardiyak ölüm • Açıklanamayan kardiyojenik şok	
TANI KRİTERLERİ	
EKG / Holter / Stres testi özellikleri	12 derivasyonlu EKG ve/veya Holter ve/veya stres testinde anormallik, aşağıdakilerden herhangi biri; • 1. ve 3. derece atriyoventriküler blok veya dal bloğu • ST / T dalga değişikliği (ST elevasyonu veya ST elevasyonu olmayan, T dalgası inversiyonu) • Sinüs arresti • Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon ve asistol • Atrial fibrilasyon • R dalga yüksekliğinde azalma • İntraventriküler ileti gecikmesi (QRS kompleksi genişliği) • Q dalga anormallliği • Voltaj düşüklüğü • Sık prematüre atımlar • Supraventriküler taşikardi
Miyokardiyositoliz belirteçleri	• TnT/TnI yüksekliği
Kardiyak görüntülemeye fonksiyonel ve/veya yapısal anomaliler (EKO / Anjiyo / CMR)	• Yeni, başka türlü açıklanamayan LV ve/veya RV yapı ve fonksiyon anormallliği: Ventriküler dilatasyon olsun veya olmasın, bölgesel duvar hareketi veya global sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğu, duvar kalınlığı artışı olsun veya olmasın, endokaviter trombüslü veya trombüssüz perikardiyal efüzyon
CMR ile doku karakterizasyonu	• Klasik miyokardit paterninde ödem ve/veya LGE

2.1.7.1. Biyobelirteçler

CRP, ESH ve lökosit sayısı gibi spesifik olmayan inflamasyon belirteçleri miyokarditte sıklıkla yükselir, ancak bunlar tanıyı doğrulamaz. Özellikle perikardiyal tutulumda miyokarditte yükselir(46).

Miyokarditli hastaların çoğunda miyokardiyal hasarın kardiyak biyobelirteçleri yükselmez. Eğer yükselirse tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Troponin I (TnI) veya troponin T (TnT) serum konsantrasyonlarının artması, hem yetişkinlerde hem de akut miyokarditi olan çocuklarda artan CK veya CK-MB düzeylerinden daha yaygındır. Troponinler, CK-MB'ye kıyasla miyokard hasarına daha duyarlıdır(46,76). Daha yüksek TnT düzeylerinin, akut miyokardit ile başvuran yetişkin hastalarda kötü prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Troponin I akut miyokardit ile başvuran erişkinlerde yüksek özgüllüğe (%89) ve düşük duyarlılığa (%34) sahipken, çocuklarda TnT'nin özgüllüğü %83 ve duyarlılığı %71 olarak bildirilmiştir(76,88).

2.1.7.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Tarama aracı olarak yaygın olarak kullanılmasına rağmen, EKG'nin miyokardit için duyarlılığı sadece %47'dir(89). Miyokarditte EKG genellikle anormaldir. Ancak EKG bulguları ne duyarlı ne de spesifiktir. En sık görülen EKG değişiklikleri sinüs taşikardisi, ST dalga değişiklikleri, düşük voltajlı QRS kompleksleri, eksen sapması ve ventriküler hipertrofidir. Bazen EKG değişiklikleri, ST segment yükselmesi, ST segment depresyonu, PR depresyonu ve patolojik Q dalgaları ile birlikte akut miyokard enfarktüsünü veya perikarditi taklit edebilir. >440 ms QTc uzaması, anormal QRS eksen ve ventriküler ektopik atımlar kötü klinik sonuçla ilişkilendirildi(78). Q dalgalarının varlığı, yeni bir sol dal bloğu ve geniş QRS (≥ 120 ms), yüksek kardiyak ölüm veya kalp transplantasyonu ile ilişkilidir ve prognostik gösterge olarak kullanılabilir(46). Sonuç olarak EKG, miyokardit şüphesi olan hastalarda risk sınıflandırması için kolayca elde edilebilen bir tarama aracıdır((78).

2.1.7.3. Akciğer grafisi

Tipik olarak kardiomegali ve pulmoner ödemi gösteren pulmoner vasküler işaretlerde artış, perikardiyal veya plevral efüzyonu gösterir(32,69).

2.1.7.4. Ekokardiyografi (EKO)

Miyokarditin tanısal değerlendirmesinde, inflamatuvar olmayan kalp hastalıklarını ekarte etmek, hastalığın ilerlemesini ve tedaviye cevabı takip etmek için yararlı bir araçtır. Duvar kalınlığı, global ventriküler disfonksiyon, bölgesel hareket anormallikleri ve korunmuş ejeksiyon fraksiyona rağmen diyastolik disfonksiyon miyokarditte ortaya çıkabilir(80). Sağ ventrikül disfonksiyonu nadir olmakla birlikte, transplantasyon veya ölüme neden olmasıyla önemli bir prognostik değere sahiptir(85).

2.1.7.5. Kardiyovasküler manyetik rezonans (CMR)

CMR, miyokardit şüphesi olan hastaların noninvaziv değerlendirmesi için artan sıklıkta kullanılmaktadır. Birkaç çalışma, CMR'nin hastalık progresyonunun teşhisi ve izlenmesi için yararlı ve invaziv olmayan bir araç olabileceğini göstermiştir(90). 2009'da, CMR'de miyokardit teşhisi için Lake Louise Kriterleri (LLC) formüle edildi. CMR, tüm miyokardiyal segmentlerin değerlendirilmesine izin vererek, miyokardit tespitinde EMB'ye karşı üstün duyarlılığına katkıda bulunur, çünkü miyokardiyal inflamasyon sıklıkla heterojen, düzensiz bir dağılıma sahiptir(91). Özellikle, erken ve geç gadolinyum tutulumuna ek olarak, T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler, nekroz ve fibroz, hiperemi ve kapiller geçirgenlik, hücre içi ve interstisyel ödem olmak üzere doku hasarının üç belirtecini değerlendirir. Gadolinyum sonrası erken ve geç T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerin kombinasyonu, tanı için en iyi özgüllüğü (%91) ve duyarlılığı (%67) sağlar(81). 2018 yılında Kanada'da oluşturulan ESC konsensüsüne göre, klinik olarak stabil hastalarda KMR düşünülebilir. Ancak özellikle yaşamı tehdit eden durumlarda miyokardit tanısında EMB'nin yerini tutmaz(74). EMB'yi yönlendirmek için de kontrastlı kardiyak MRG kullanılabilir. Parametrik haritalama teknikleri çocuklarda klinik kullanıma henüz yeni girmeye başlamıştır. Akut miyokardit tanısındaki faydaları araştırılmaya devam etmektedir. Çoğu merkez, skar veya miyokardiyal nekroz teşhisi için LGE (geç gadolinyum doluşu) kullanır. Pediatrik hastalarda orta duvar veya miks LGE paterni prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. LGE'nin orta duvar veya miks paterni, subepikardiyal inferolateral paternden daha şiddetli hastalık progresyonu ve daha yüksek komplikasyon oranı ile ilişkilendirilmiştir(93).

2.1.7.6. Endomiyokardiyal biyopsi (EMB)

EMB, miyokardit tanısını destekler ve altta yatan etiyolojiyi, inflamasyon tipini tanıır. Miyokarditi kesin olarak teşhis etmek için EMB altın standart olarak kabul edilmekle birlikte invaziv doğası ve potansiyel komplikasyonları nedeniyle rutin bir uygulama değildir(37). Güncel kılavuzlara göre, klinik olarak miyokardit şüphesi olan tüm hastalara EMB yapılmalıdır. Ayrıca kardiyak MRG, yaşamı tehdit eden klinik sunumları olan hastalarda (şiddetli konjestif kalp yetmezliği ve/veya şiddetli kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, malign aritmiler) EMB'yi geciktirmemelidir(74).

2.1.8. Tedavi

Etiyolojik soruna yöneliktir veya tetikleyici olay ortadan kaldırılır. Ancak çoğu zaman tespit edilmesi zordur. Amaç, ventriküler fonksiyonu düzeltmek, miyokardiyal hasarın ilerlemesini önlemek ve sağkalımı iyileştirmektir. Bu nedenle tedavi yönetimi 5 maddede gruplandırılmıştır: 1) Genel önlemler 2) Destek yönetimi 3) İmmünomodülatör tedavi 4) İmmünoşpresif tedavi ve 5) Antiviral tedavi

1. Genel Önlemler:

Asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda Tablo 5’de gösterilen kriterlere göre miyokardit şüphesi olduğunda, şiddetli kalp bloğu veya hayatı tehdit eden aritmi gibi kardiyopulmoner acil bir durumun hızla gelişmesi mümkündür ve öngörülemez(98). Egzersiz testi, aritmiyi tetikleyebileceğinden akut dönemde kontrendikedir. Hemodinamisi stabil, kalp yetmezliği olan hastalar, diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü ve beta-adrenerjik blokör ile tedavi edilmelidir. Optimal tedaviye rağmen kalıcı kalp yetmezliği belirtileri olan hastalarda aldosteron antagonistleri eklenmesi düşünülmelidir(99).

Hemodinamik olarak stabil olmayan kardiyojenik şok ve şiddetli ventriküler disfonksiyonu olan hastalar, kardiyak kateterizasyon ve EMB için invaziv izleme alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Kardiyojenik şok ve şiddetli ventrikül disfonksiyonu olan akut ya da fulminan miyokarditlerde, iyileşme veya kalp transplantasyonu ihtiyacı belli olana kadar ventriküler destek cihazları veya ECMO gerekebilir. Akut fazda kalp transplantasyonu ertelenmelidir çünkü hasta iyileşebilir. Ancak optimal farmakolojik destek

ve mekanik yardıma rağmen hasta hemodinamik olarak stabilize edilemezse, kalp transplantasyonu düşünülebilir(98).

DCM ile başvuran akut miyokarditli hastaların çoğu diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör antagonistleri dahil standart kalp yetmezliği tedavisine ve klinik olarak stabil olduklarında bisoprolol, metoprolol süksinat veya karvedilol gibi β -blokerlerin verilmesine iyi yanıt verir(34).

Fiziksel Aktivite

Miyokarditin akut fazında, sporcularda ve sporcu olmayanlarda en az 6 ay fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır. Farmakolojik tedaviye ek olarak hastalık tamamen düzelene kadar aerobik fiziksel aktiviteden kaçınılması endikedir. Miyokardit, genç sporcularda ani ölümün önemli bir nedenidir. Akut miyokardit iyileştikten sonra yarışmalı sporlardan uzak durma süresi hala tartışma konusudur ve spora devam etmeden önce kliniğin yeniden değerlendirilmesi endikedir. Önceki miyokardit öyküsünden sonra stabil KY olan hastalarda fiziksel egzersiz önerilir(100,101).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

Perikarditin anti-inflamatuvar tedavisi için NSAİİ özellikle asetilsalisilik asit ve kolşisin “spesifik olmayan” bir anti-inflamatuvar tedavi olarak uygulanırken, miyokarditli hastalarda uygulama endikasyonu yoktur. Akut viral miyokarditin murin modellerinde indometazin ve NSAİİ’ler, inflamasyonu ve mortaliteyi arttırdığı için tavsiye edilmez. Bu nedenle gereken en düşük doz NSAİİ, sol ventrikül fonksiyonunun normal olduğu ve perikardit nedeniyle göğüs ağrısı olan perimiyokarditli hastalar için kullanılır(46).

2. Destek yönetimi

Kalp pili (pacemaker) ve implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD)

Semptomatik atriyoventriküler (AV) blok II veya III ile başvuran akut miyokarditli hastalara geçici kalp pili takılması endikedir. ICD endikasyonu tartışmalıdır çünkü miyokardit tamamen iyileşebilir. Akut epizod çözülene kadar ertelenmelidir. Tam kalp bloğu ve/veya bradikardiyi tetikleyen ventriküler aritmileri olan hastalarda geçici pacing önerilir(98).

Mekanik dolaşım desteği ve kalp transplantasyonu

Kardiyojenik şok ile başvuran hastalarda, mekanik dolaşım desteği etkili olabilir. ECMO, kısa sürede iyileşme beklenen şok tablosundaki fulminan miyokarditli yetişkin ve

pediatrik hastada faydalı olabilir. Optimal medikal tedaviye rağmen kötüleşerek kardiyojenik şok ile gelen hastalar için, iyileşmenin daha uzun sürmesi beklenir. Bu nedenle kalp transplantasyonuna veya iyileşene kadar VAD etkili olabilir. Kardiyak transplantasyon, optimal medikal tedaviye ve mekanik dolaşım desteğine dirençli hastalar için son çaredir(102).

3. İmmünomodülatör tedavi

Yüksek doz intravenöz immünoglobulin

Miyokarditte miyokardiyal hasara kısmen immünolojik mekanizmalar aracılık eder. İVİG, hem antiviral hem de immünomodülatör etkilidir. Bu da akut viral miyokarditte etkili bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek doz İVİG (2 g/kg), Kawasaki hastalığına sekonder miyokarditte ve murin miyokarditinde faydalı bir immünomodülatör ajandır. Bazı vaka serileri, akut miyokardit tedavisinde yüksek doz İVİG kullanımının, sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiğini ve daha iyi sağkalım oranları olduğunu göstermiştir(103,104).

4. İmmünosupresif tedavi

Miyokarditte immünosupresif rejimlerin güvenliği ve etkinliğine ilişkin çoğu veri, tek başına steroidler, azatioprin ve steroidler veya siklosporin A, azatioprin ve steroidler kullanılarak elde edilmiştir. İmmünosupresif tedavi, yalnızca PCR ile EMB'de aktif enfeksiyon ekarte edildikten sonra başlanmalıdır. Steroid tedavisi, ventriküler disfonksiyon ve/veya aritmi varlığında kardiyak sarkoidozda, kalp yetmezliği ve/veya aritmi ile birlikte bazı eozinofilik veya toksik miyokardit formlarında endikedir. Standart tedaviye dirençli lenfositik miyokarditte immünosupresyon düşünülebilir(105).

5. Anti-viral tedavi

Viral enfeksiyon miyokarditin en yaygın nedeni olduğundan, antiviral ilaçlar veya antiviral aşılarda tedavinin faydalı olacağı düşünülmektedir. Murin coxsackievirus B3 ile indüklenen miyokarditte, IFN-beta ve IFN-alfa2 tedavisi, miyosit hasarına karşı koruyarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı görüldü. IFN-beta, kardiyak viral yükü ortadan kaldırmıştır(106). Kardiyomiyopati gelişmesini önleyerek hastalığın şiddetini ve mortaliteyi azalttı. Akut miyokarditli hastaların çoğu viral enfeksiyondan birkaç hafta sonra tanı aldığı

için uygulanan antiviral tedavinin faydalı olması mümkün değildir. Bununla birlikte, kronik DKMP ve kalıcı viral genomları olan hastalarda, interferon- β tedavisi, viral genomların ortadan kaldırılmasını ve sol ventrikül fonksiyonunun iyileşmesini sağladı(107).

2.1.9. Takip

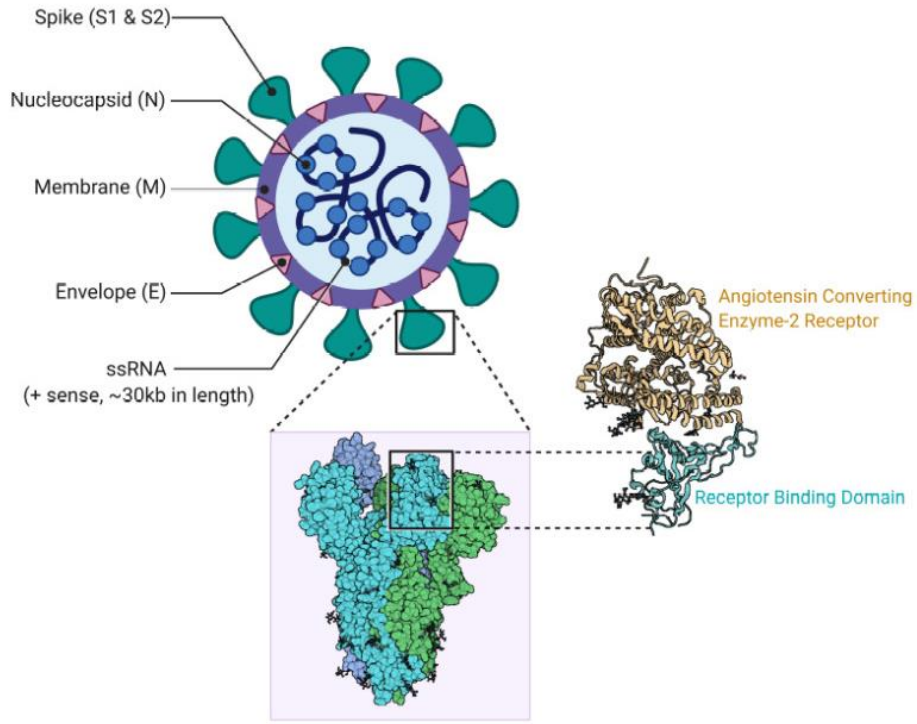
Miyokardit hastalarında kısmi veya tam klinik iyileşme olabilir. Bazılarında hastalık yıllar sonra tekrarlayabilir. İyileşmeyen hastalarda hastalık subklinik olarak devam edebilir ve DKMP'ye yol açabilir. Koroner arterleri ve ventriküler fonksiyonu normal olan miyokardit hastası, kardiyak enzimler normal aralığa geldiğinde taburcu edilmeli ve uzun süreli non-invaziv kardiyolojik takip önerilmelidir. Kardiyak enzimlerde uzun süreli (haftalar hatta aylar) artış, sol ve/veya sağ ventrikül fonksiyonunda düşme olması durumunda, hastaya EMB yapmak için tekrar hastaneye yatırılmalıdır. Miyokarditli tüm hastalar, klinik değerlendirme, EKG ve EKO ile takip edilmelidir.

2.1.10. Prognoz

Miyokardit kendiliğinden düzelebilir, başarıyla tedavi edilebilir veya %30'unda DCM' ye dönüşebilir. Akut miyokarditin spontan iyileşmesi sıklıkla meydana gelir ve 388 vakanın meta-analizinde incelenen hastaların %57'sinde rapor edilmiştir(85). Kardiyak fonksiyonun düzelmesi aylar hatta yıllar boyunca sürebilir. Akut miyokardit tanılı çocukların %5-20'si kalp transplantasyonu gerektirir. Bu hastalar kalp transplantasyonuna kadar mekanik dolaşım desteğine (ECMO/VAD) ihtiyaç duyarlar.

2.2. COVID-19

2.2.1. Koronavirüsler



Şekil 2. SARS-CoV-2 virüsünün yapısı (108)

Coronavirüsler (CoV'lar) dört yapısal proteinden oluşur; Spike (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N). Spike, koronavirüslerin çeşitliliğini ve konak tropizmini belirleyen viral yüzeyden çıkıntı yapan transmembran trimetrik bir glikoproteinden oluşur. 2 fonksiyonel alt birimi vardır. S1 alt birimi, konakçı hücre reseptörüne bağlanmadan sorumludur. S2 alt birimi, viral ve hücre zarlarının füzyonundan sorumludur(109).

Coronavirüsler, coronaviridae familyasına ve nidovirales takımına ait zarflı, segmentsiz, pozitif polariteli ve tek zincirli RNA virüsleridir. Genomik yapılarına göre α , β , γ ve δ olarak dört cinse ayrılırlar. α ve β koronavirüsleri sadece memelileri enfekte eder. Hepsi β -koronavirüs cinsine ait olan yüksek derecede patojenik zoonotik patojenler SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'ye ek olarak, dört düşük patojeniteli koronavirüs HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 ve HCoV-229E insanlarda endemiktir. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 dahil olmak üzere çoğu insan koronavirüsleri hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. HCoV-229E ve HCoV-NL63 gibi insan α koronavirüsleri, soğuk algınlığı ve krupan sorumludur. Son yirmi yılda ortaya çıkan iki ölümcül betakoronavirüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve orta

doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV)dür. Mortalite oranı SARS-CoV için %10, MERS-CoV için %37'dir(110,111).

2.2.1.1. Epidemiyoloji

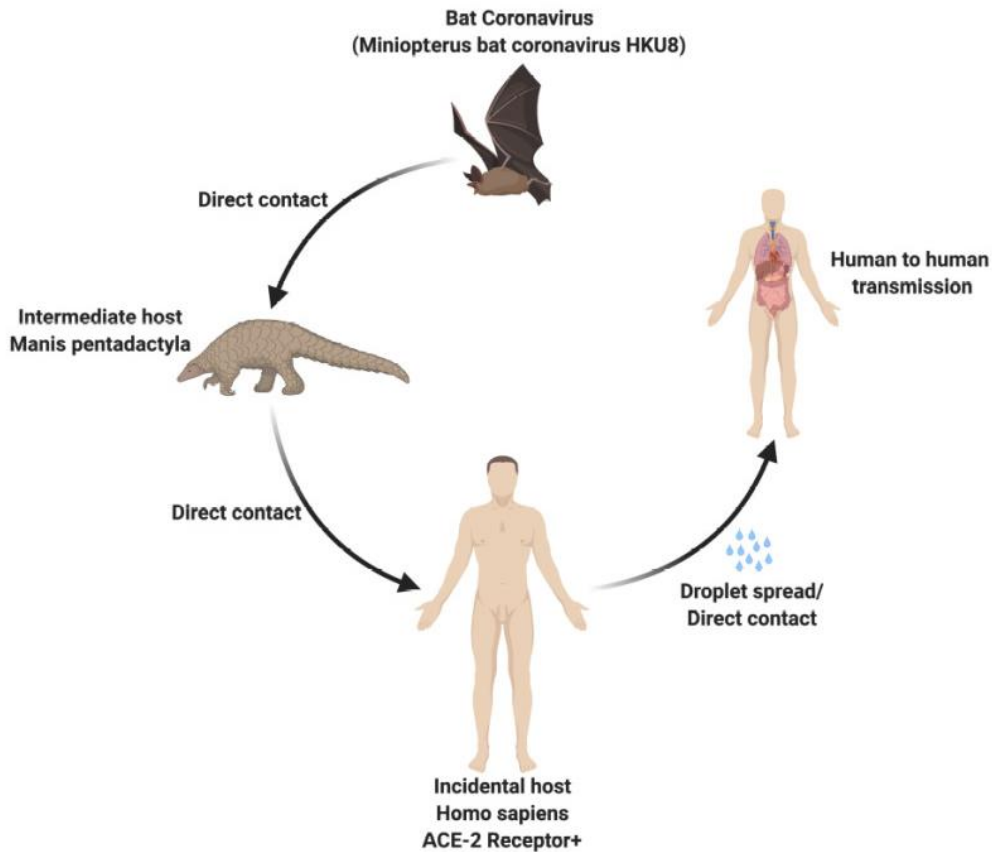
Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan kentinde klinik olarak viral pnömoniye benzeyen bir dizi pnömoni vakası ortaya çıktı. Bu hastaların çoğu, birçok canlı hayvan türünün satıldığı Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'na maruz kaldıklarını bildirdi. Hastalık hızla yurtiçinde Çin'in diğer bölgelerine ve küresel olarak 6 kıtada birçok ülkeye yayıldı. 3 Ocak 2020'de Wuhan'daki bir hastadan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde 2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV) olarak adlandırılan yeni bir zarflı, RNA β cinsi koronavirüs üyesi tanımlandı ve ardından Çin CDC tarafından bu hastalığın nedeni olarak doğrulandı. 11 Şubat 2020'de DSÖ, COVID-19 olarak adlandırdı(112–114).

DSÖ, 11 Mart 2020'de SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19'u pandemi ilan etti. Türkiye'de aynı tarihte ilk COVID-19 vakası bildirildi. COVID-19 vakalarının %1-5'i pediatrik hastalarda görülmektedir. COVID-19'lu çocuklarda kritik hastalık riski yetişkinlere göre çok daha düşüktür. Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C), COVID-19'un olası bir komplikasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı olan çocuklarda Kawasaki hastalığına benzer multiorgan tutulumu veya toksik şok sendromu gibi hiperinflamatuvar bir durum olarak tanımlanmıştır.

COVID-19 hastaları arasında miyokardit prevalansı belirsizdir. Çünkü erken raporlar miyokarditi değerlendirmek için spesifik tanı yöntemlerine sahip değildi. Bazıları, COVID-19 ile ilişkili ölümlerin %7'ye kadarının miyokardite atfedilebileceğini savundu. Ancak bu varsayım, doğrulayıcı miyokardit tanılarına dayanmadığından oran yanlış tahmin edilebilir. Mesela grip benzeri semptomlarla başvuran hastalara yapılan laboratuvar testlerinde bilinen patojenler için tarama yapıldı. Pozitif bir patojen tanımlandıncaya SARS-CoV-2 testi yapılmadı. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gerçek sıklığını gözden kaçırma olasılığı yüksektir. Bir rapor, COVID-19 hastalarının %24,5'inin diğer virüslerle koenfeksiyona sahip olduğunu tanımladı. Bu nedenle SARS-CoV-2 tanısının olmaması nedeniyle birçok COVID-19 ile ilişkili miyokardit vakasının gözden kaçırılması mümkündür. Bazı etnik gruplar, SARS-CoV-2'den orantısız şekilde daha çok etkilenebilir. COVID-19 ölüm oranlarının, Afrika kökenli Amerikalı nüfusta birçok Amerikan eyaletindeki diğer etnik kökenlerden daha yüksek olduğu gösterildi. Ancak ölüm oranlarının fazla olmasında sağlık hizmeti eşitsizliği de göz ardı edilemez(12).

Ağustos 2022 itibariyle, COVID-19 dünya çapında yaklaşık 582 milyon insanı etkiledi ve 6 milyondan fazla ölümle sonuçlandı(9). Eş zamanlı Türkiye’de 15,9 milyon COVID-19 vakası, 99 binin üstünde ölümle sonuçlandı(10). Şiddetli COVID-19 ve ilişkili mortalite, yaşlılarda, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus ve kronik akciğer hastalığı gibi komorbiditesi olan hastalarda yüksekti. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuklarda hastaneye yatış ve mortalite oranı düşüktü. Avrupa ülkelerinde, çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) yatış %10’dan azdı. Bununla birlikte, New York City’de COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan pediyatrik hastaların %28’inde ÇYBÜ ihtiyacı oldu. Bunların %84’ü ≥ 11 yaşındaydı. COVID-19’lu pediyatrik hastalar için bildirilen ölüm oranları oldukça düşüktür(< %1).

2.2.1.2. Bulaş

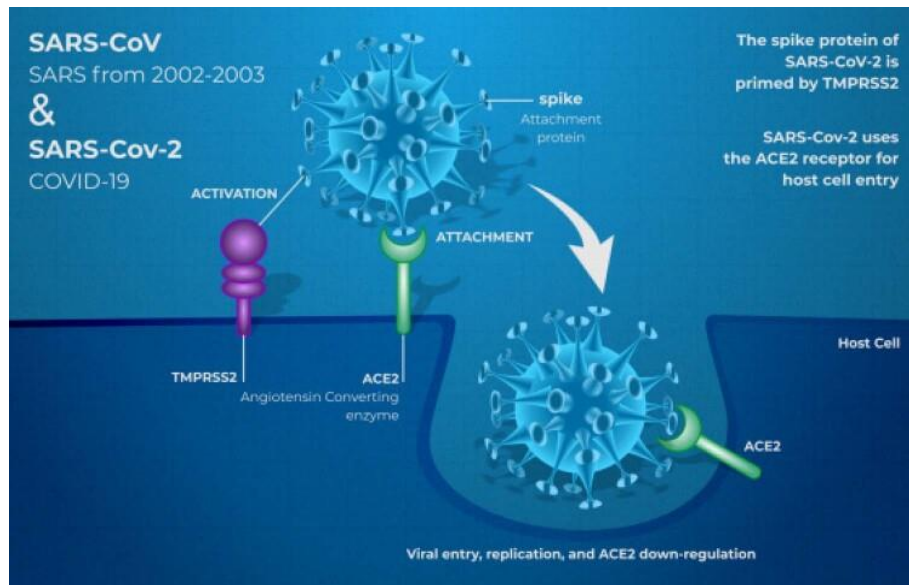


Şekil 3. SARS-CoV-2 bulaş döngüsü (108)

SARS-CoV-2, hem doğrudan damlacık ile hem de dolaylı kontamine eşyalar ve hava ile yayılabilir. Ayrıca kişisel koruyucu ekipman (KKD) da hava yoluyla bulaşan enfeksiyonların kaynağı olabilir(115). SARS-CoV-2'nin asıl olarak öksürük, hapşırık,

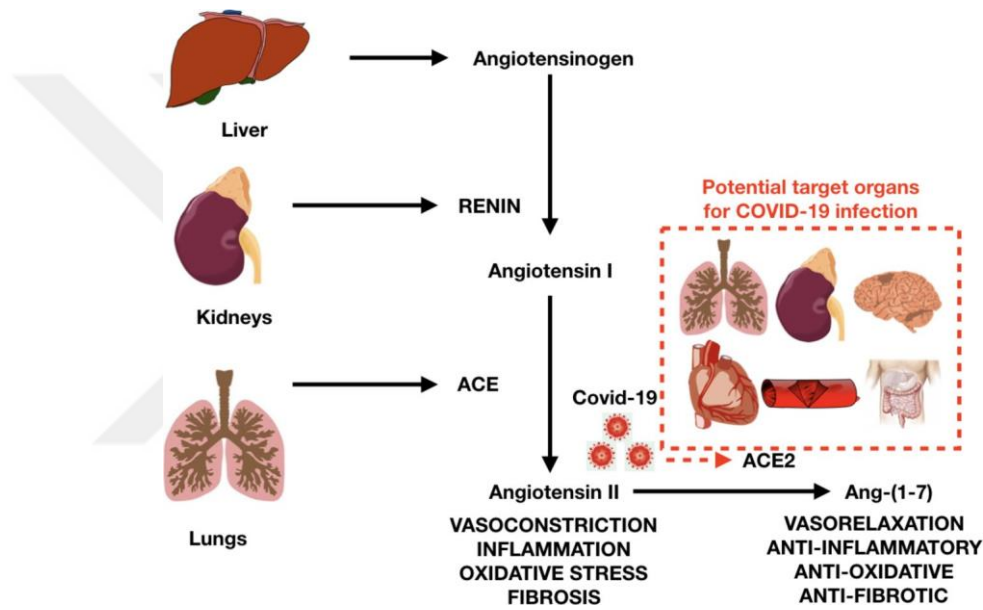
konuşma sırasında çevreye yayılan solunum damlacıkları ile olduğu varsayılmaktadır. Damlacıklar altı fitten (yaklaşık iki metreden) uzağa gidemez. Kısıtlı bir süre havada asılı kalır. Ayrıca SARS-CoV-2, solunum damlacıklarında (çapı beş mikrondan az) bulaşıcı korur ve havada yaklaşık üç saat asılı kalabilir(116). Bu yüzden izolasyon, odanın havalandırılması ve dezenfektan kullanılması (özellikle tuvaletlerde) virüsün hava yoluyla yayılımını kısıtlayabilir(117). SARS-CoV-2 ile kontamine bir yüzeye dokunan ellerin göz, burun veya ağız gibi mukozalarla doğrudan temasında COVID-19 ortaya çıkabilir. Bu yüzden, ellerin sabun veya dezenfektanlar ile sık sık yıkanması önerilir(118,119). SARS-CoV-2 RNA, bireylerin kan ve dışkı örneklerinde keşfedilmiş ve bazı COVID-19 hastalarında dışkıdan kültüründe canlı SARS-CoV-2 saptansa da DSÖ-Çin ortak raporu fekal-oral bulaş yolunu enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görmemektedir(120,121). COVID-19 hastalarının semen ve testis örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmanın, SARS-CoV-2'nin cinsel yolla bulaşamayacağını öne sürdüğü belirtilmelidir. Hamile kadınların COVID-19 olma riski yüksek olduğundan, olası vertikal bulaşı araştırmak önemlidir. Enfekte anneden doğan yenidoğanın kanında SARS-CoV-2'ye karşı immünoglobulin M (IgM) antikorlarının bulunduğu gösterildi. Bu yüzden anneden fetüse SARS-CoV-2'nin geçiş olasılığı dışlanamadı(122). SARS-CoV-2'nin hayvandan insana bulaş ihtimali vardır(123). Kedi, gelincik, köpek ve diğer evcil hayvanlar SARS-CoV-2'ye duyarlıdır(124).

2.2.1.3. Patogenez



Şekil 4. SARS-CoV-2 yaşam döngüsü (126)

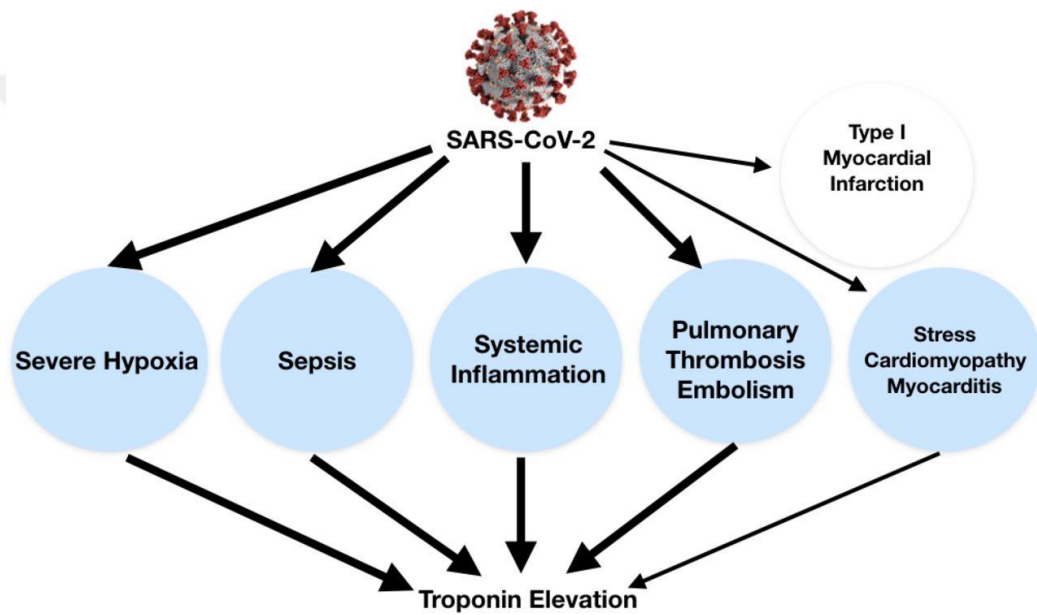
SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü 5 adımdan oluşur: bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salınma. Koronavirüslerin yüzeyindeki S proteini, hedef hücrelere virüsün girişini kolaylaştırır. Virüsler konakçı reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak (bağlanma) S proteini hazırlamak için hücresel transmembran proteaz/serin alt ailesi üyesi 2'yi (TMPRSS2) kullanır(127). Endositoz veya membran füzyonu (penetrasyon) yoluyla konakçı hücreye girerler. Viral içerikler konakçı hücrelerin içine serbest bırakıldığında, virüs RNA replikasyonu için çekirdeğe girer. Virüs mRNA'sı, viral protein (biyosentez) üretmek için kullanılır. Ardından yeni viral partiküller yapılarak (olgunlaşma) salınır(126).



Şekil 5. Renin-anjiyotensin sistemi, ACE2 ve COVID-19 enfeksiyonu için hedef organlar (130)

ACE2, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için fonksiyonel bir hücre reseptörüdür. ACE2, akciğer tip-2 pnömositlerde, kardiyovasküler, gastrointestinal sistem, böbrek ve mesane epiteli dahil olmak üzere birçok organ dokusunda eksprese edilen zara bağlı bir proteindir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, konakçının doğal ve adaptif immün yanıtını aktive eder. Konak immün yanıt, enfeksiyona karşı kontrolsüz, aşırı proinflatuar mediatörlerin salınmasına neden olur ve sitokin fırtınasına yol açar. Virüse karşı verilen konakçı bağışıklık yanıtı, değişken klinik sunumu açıklar. Ciddi vakalarda daha yüksek plazma sitokin seviyeleri bulunmuştur(131,132). SARS-CoV-2, ACE-2'ye bağlanarak down regülasyonuna neden olur. Böylece vazokonstriksiyon gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunun

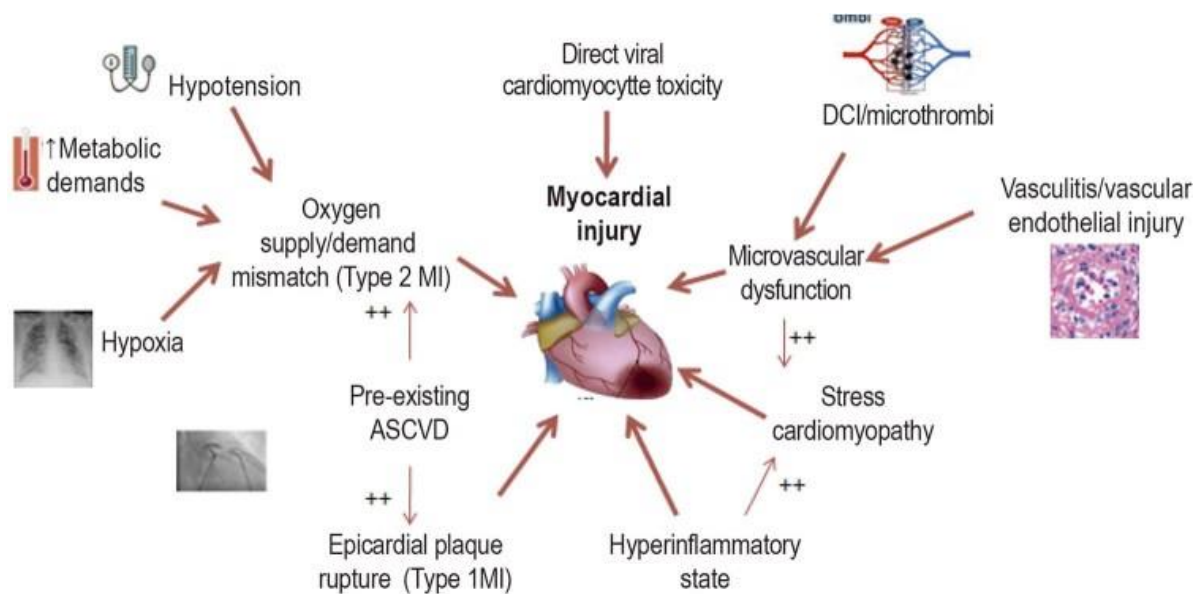
zararlı etkilerine yol açabilen anjiyotensin II düzeyi artar. Renin-anjiyotensin sistemi, kan basıncı regülasyonu ve kardiyorenal fonksiyonda yer alır. Vasküler geçirgenliğin değişmesi, miyokardiyal remodelling ve akut akciğer hasarı ARDS’de sık görülen pulmoner semptomları açıklayabilir(133). ACE-2 ayrıca kalpte yüksek oranda eksprese edilir. Sistemik arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği ve ateroskleroz gibi renin-anjiyotensin sisteminin aşırı aktivasyonu olan durumlarda anjiyotensin II’yi kardiyoprotektif etkili anjiyotensin I-VII’ye dönüştürerek anjiyotensin II’nin etkilerini önler. Kalp ve akciğere ek olarak, ACE-2’nin bağırsak epiteli, vasküler endotel ve böbreklerdeki ekspresyonu SARS-CoV-2 enfeksiyonunda görülebilen çoklu organ disfonksiyonunu açıklar(130).



Şekil 6. COVID-19 ortamında troponin yükselmesi ve olası mekanizmalar (130)

COVID-19'un kardiyovasküler sistem üzerindeki doğrudan etkisi sayısızdır. Miyokardiyal iskemi, doğrudan kardiyomiyosit yaralanması (miyokardit) veya izole sağ ventrikül disfonksiyonu görülür. Hastalardaki miyokardiyal iskeminin mekanizması, virüs aracılı makrovasküler ve mikrovasküler tromboz, endotelial disfonksiyonu ve hiperkoagülasyondur(134). COVID-19 enfeksiyonunda, miyokard hasarına bağlı artan troponin seviyesi, hipoksi, sepsis, sistemik inflamasyon, pulmoner tromboz ve tromboemboli, şiddetli solunum yetmezliği, sitokin fırtınası sendromu ve miyokardit nedeniyle oluşur(130,135). Miyokardiyal hasar, solunum yetmezliği ve hipoksemi, akut koroner sendrom (AKS), sistemik inflamatuvar yanıttan dolayı yaralanma, SARS-CoV-2 tarafından doğrudan miyosit hasarı sonucu artan kardiyak stresi içerir. Aterom plak rüptürü olmaksızın

tip 2 miyokard enfarktüsü tanısı ile uyumlu hastalarda oksijen arz-talep dengesizliği nedeniyle miyokard hasarı olur. Epikardiyal plak yırtılmasına bağlı AKS'da doğrudan miyokard hasarı görülür. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonundaki inflamasyon ve immün aktivasyon, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), mikrovasküler disfonksiyon ve miyokard hasarı yapar. Yoğun sistemik inflamatuvar yanıtta artan interlökin-6 (IL-6), CRP, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-2R (IL-2R) ve ferritin gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin ve sitokinlerin kardiyak hasar ve COVID-19'un daha ağır klinik belirtileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19'un şiddetli formlarına sahip hastalarda, sitokin fırtınası ve aşırı immün yanıt ile çoklu organ disfonksiyonuna bağlı miyokard hasarı görülür(126).

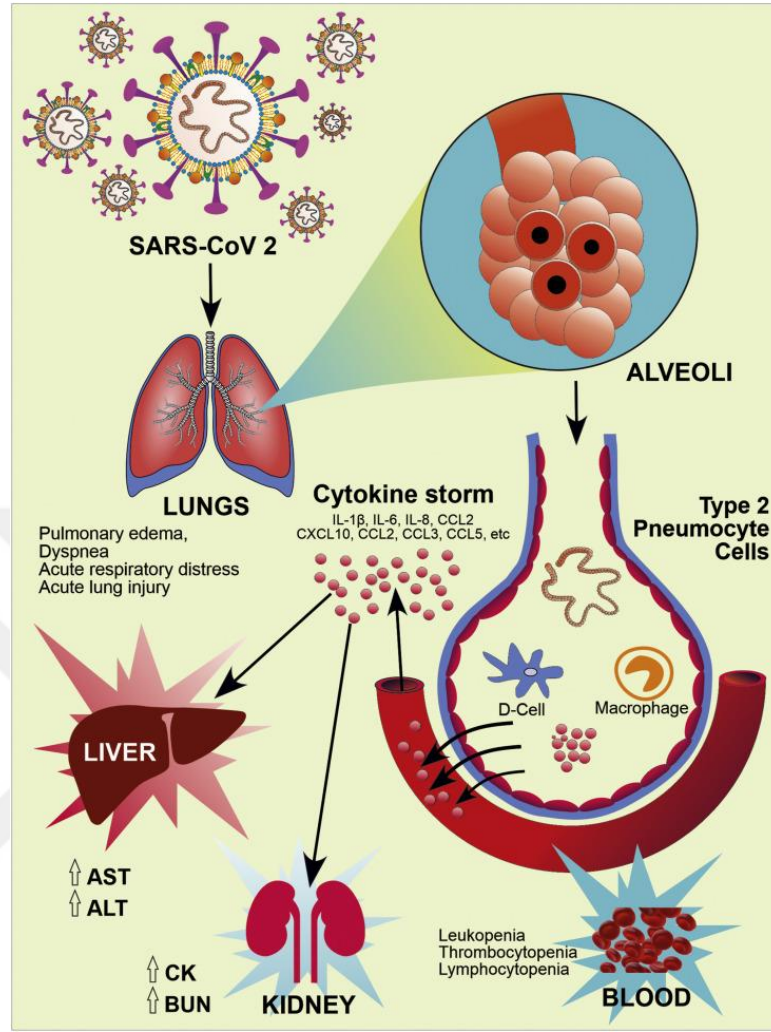


Şekil 7. COVID-19’da miyokard hasarının potansiyel mekanizmaları (126)

2.2.1.4. Risk Faktörleri

Yaş, komorbid hastalıklar, lenfopeni, yüksek alanin aminotransferaz, d-dimer, CK, yüksek kardiyak troponin-I, protrombin zamanı ve hastalık şiddetinin yoğun bakım ünitesine yatışla ilişkili olduğu bildirildi. İleri yaş, başvuruda d-dimer yüksekliği ($>1 \mu\text{g/mL}$) ve yüksek ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score=SOFA) klinisyenlerin kötü prognozlu COVID-19 hastalarını erken aşamada belirlemelerine yardımcı olabilir(136). Tek değişkenli analizde risk faktörleri olarak diyabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon kabul edildi. Multiorgan yetmezliğinin yüksek prevalansı, d-dimer ve fibrinojen yüksekliği, uzamış trombin zamanı hastalığı şiddetli olanlarda görüldü(137).

2.2.1.5. Klinik



Şekil 8. COVID-19'un patogenezi ve kliniğe yansıması (109)

Yetişkinlerin aksine, COVID-19'lu çocuklar daha hafif semptomlara ve daha iyi klinik sonuçlara sahiptir. 1 yaş altı çocuklar, hastalığın şiddetli formu açısından en yüksek risk altındadır(138). COVID-19 enfeksiyonunun klinik belirtileri, kişinin yaşından ve immün sisteminden bağımsız olarak 5-6 günlük inkübasyondan sonra görülür. Erkekler, SARS-CoV-2'ye kızlardan daha duyarlıdır(139). COVID-19 enfeksiyonuna bağlı semptomlar ortalama 11,5 gün boyunca devam eder(140). Bu sürenin hastanın immün sistemi ve yaşıyla ilişkili olduğu gösterildi. Gastrointestinal semptomlar, ishal, kusma ve anoreksi, hastaların neredeyse %40'ında görüldü(141). COVID-19, venöz tromboz riskini artıran hiperkoagülasyon ile ilişkilendirildi(143). Nörolojik semptomlar (yorgunluk, baş dönmesi ve bilinç bozukluğu gibi), iskemik ve hemorajik stroke görülür(144). Akciğer dışı semptomların çoğu cilt ve göz

bulgularını içerir. İtalyan araştırmacılar, hastaların %20'sinde cilt belirtileri tespit etti(145). Çocuklarda klinik, ağır vakalarda sepsis, septik şok, koagülasyon bozukluğuna bağlı kanama, metabolik asidoz, oksijen tedavisi ile gerilemeyen solunum yetmezliğinin bir sonucu olarak giderek kötüleşebilir(146). Çin'de CDC'nin Şubat 2020 yılında yayınladığı 2143 pediatrik hastayı içeren çalışmaya göre COVID-19'un ciddiyeti, hastanın klinik belirtileri, laboratuvar testleri ve toraks görüntülemesine göre hafif, orta, şiddetli veya kritik olarak tanımlanmıştır(147,148).

Tablo 6. COVID-19'un Klinik Sunumu (147,148)

1) Asemptomatik enfeksiyon	- Klinik semptom ve bulgu yok. - Akciğer görüntüleme sonuçları normal. 2019-nCoV nükleik asit testi pozitifdir.
2) Hafif	- Ateş, boğaz ağrısı, hapsirik, rinore, öksürük, halsizlik ve miyalji dahil akut üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olur. - Fizik muayenede farenks konjesyonu görülür. Oskültasyonda anormallik yok. - Bazı hastalarda ateş olmayabilir veya sadece bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar olabilir.
3) Orta	- Pnömoni varlığı - Sık ateş, öksürük (genelde kuru devamında prodüktif öksürük), hırıltı varlığı - Nefes darlığına bağlı hipoksemi yoktur. Oda havasında oksijen satürasyonu $\geq 94\%$ olur. - Bazı hastalarda klinik belirti ve semptom olmayabilir. Ancak toraks bilgisayarlı tomografisinde subklinik akciğer lezyonları saptanır.
4) Şiddetli	- Solunum yolu semptomlarına (ateş ve öksürük gibi), gastrointestinal semptomlar eklenebilir. - Yaklaşık 1 haftada ilerler. - Santral siyanoz ve dispne görülür. Diğer hipoksi belirtileriyle birlikte oksijen satürasyonu $< 94\%$ olur.
5) Kritik	- Hızla ARDS'ye veya solunum yetmezliğine ilerleyebilir. - Miyokard hasarı veya kalp yetmezliği, koagülasyon bozukluğu, akut böbrek hasarı, septik şok ve ensefalopati olabilir. - Çoklu organ disfonksiyonu hayatı tehdit edici olabilir.

2.2.1.6. Tanı

2.2.1.6.1. Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

RT-PCR ile nazofaringeal sürüntü örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının tespiti, COVID-19 tanısı için altın standarttır. Testin duyarlılığının semptomların başında %62, semptom başladıktan 3 gün sonra ise %80,3 olduğu tahmin edilmektedir. Bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde en yüksek pozitiflik (%93) saptandı. Bunu balgam örneği (%72), nazal sürüntü örneği (%63) ve faringeal sürüntü örneği (%32) izledi. Virüsün nükleik asitleri dışkı ve tükürükte de saptanabilir(149).

2.2.1.6.2. Serolojik Testler

Bağlanma antikorlarını tespit eden testler, IgA, IgM veya IgG'yi belirlemek için spesifik reaktiflerle saflaştırılmış SARS-CoV-2 proteinlerini kullanır. Bu testler iki tipte olabilir: hızlı veya laboratuvar testleri. Hızlı testler, plazma, tam kan veya tükürükte IgM, IgG veya toplam antikorları tespit edebilir. Laboratuvar testleri, enzim immünoassay kullanır ve özel personel, ekipman gerektirir(151). Serolojik testler, COVID-19 geçirmiş hastaları veya hastalığın geç evresinde (semptomların başlamasından sonraki 9-14 gün arasında) akut enfeksiyonu olan hastaları saptamak için yararlı olabilir. Ancak bu testler hastalığın başlangıç evresinde negatif olabilir ve akut evrede tanı için yararları sınırlıdır(152). Bununla birlikte, MIS-C'li çocukları test etmede yardımcı olabilirler(153). SARS-CoV-2 re-enfeksiyonu belgelenmiştir. Yapılan çalışmalar, SARS-CoV-2 antikorlarına sahip kişilerin, antikorları olmayan kişilere göre enfeksiyon veya klinik hastalık yaşama olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir(164,165).

2.2.1.6.3. Laboratuvar Bulguları

Çoğu kan testinin bulguları genellikle spesifik değildir ancak hastalığın nedenlerini belirlemeye yardımcı olabilir. Tam kan sayımında tipik olarak normal veya düşük lökosit sayısı ve lenfopeni görülür. CRP ve ESH genel olarak artar. CK, miyogloblin, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, D-dimer ve kreatin fosfokinaz seviyeleri COVID-19 hastalığının şiddetli formlarında artabilir. Viral-bakteriyel koenfeksiyonlar sırasında prokalsitonin (PCT) seviyeleri yükselebilir. Sistemik bir inceleme ve meta-analiz çalışmasında 2361 SARS-CoV2 hastası arasında elde edilen laboratuvar

sonuçlarında %26 lökopeni, %13,3 lökositoz ve %62,5 lenfopeni görüldü. Ayrıca 2200 hastanın %91'inde trombositoz ve %81'inde CRP yüksekliği saptandı(166).

2.2.1.6.4. Radyolojik Bulgular

Hastanın yaşı ve hastalık şiddetine göre akciğer grafisi yeterli olabilir. Hastalığın erken döneminde veya hafif hastalığı olanlarda akciğer grafisi normal olabilir. Ancak ciddi vakalarda unilateral veya bilateral multifokal yamasal buzlu cam opasiteleri ve eşlik eden konsolidasyon alanları görülebilir. Lezyonlar çoğunlukla bilateral, periferik ve alt zonda baskındır ve plevral efüzyon nadirdir(%3). Toraks ultrasonografisi, pnömonili hastalarda tanı, izlem ve takip için çok faydalıdır. İlerlemiş COVID-19 pnömonisi, özellikle posterobazal bölgelerde belirgin konsolidasyon ile karakterizedir(167).

COVID – 19 PCR test kriterlerinden epidemiyolojik özellikler ve semptomlardan en az birer kriterin olması, dinleme bulgusu varlığında düşük doz BT önerilir. Solunum sistemi bulguları akciğer grafisi ile açıklanamayan ya da kliniğinde kötüleşme olan hastalarda gerekirse toraks BT çekilir. BT'deki tipik belirtiler, unilateral veya bilateral, subplevral buzlu cam opasiteleri ve hale işaretleri olan konsolidasyonlar görülür. Buzlu cam görünümü genelde ilk günlerde olup sonraki günlerde konsolidasyona ilerleyebilir. Çevredeki halo belirtileri olan konsolidasyonlar vakaların %50'sinde görüldüğünden, pediatrik hastalarda tipik belirtiler olarak düşünülmelidir. Şiddetli enfeksiyon ile başvuran çocuklarda bilateral lobar konsolidasyon görülebilir(168). Çocuklarda BT taraması bulgularında yetişkinlere kıyasla daha az çeşitlilik vardır ve çok sayıda lobun etkilendiği az sayıda pediatrik hasta vardır. Lenfadenopati genelde görülmez. Plevral efüzyon nadirdir. Toraks BT'nin normal olması COVID-19'u dışlamada yardımcıdır(150). Yetişkin vakaların %86,2'si göğüs BT'sinde herhangi bir anormallik görülürken, çocukların sadece %63'ünde görüldü(169).

CMR, aktif COVID-19 hastalarına veya fonksiyonel durumu kötü olanlara, geç gadolinyum tutulumunu (LGE) içeren kısa bir protokol (10-15 dakika) olarak önerilir. Aktif/COVID-19 sonrası çocuklarda, koroner arterin proksimal veya orta segmentlerinde koroner dilatasyon/ektaziyi tespit etmek için koroner arter görüntülemesinde 3D sekans önerilir(170).

2.2.1.7. Tedavi

Tanı doğrulanana kadar SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar izole, tek kişilik odalarda tedavi edilmeye başlanır. COVID-19 tedavisinde etkinliği ispatlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi esas olarak semptomatiktir. Öncelikle yatak istirahati ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması önemlidir. Farmakolojik tedavi, patojen hedefli ilaçları (antiviral ajanlar, immün plazma) ve konakçıya yönelik tedavileri (anti-inflamatuvar ve immünomodülatör ajanlar) içerir(171). COVID-19 hastalarında en sık görülen komplikasyon ARDS olup onu anemi, akut kalp hasarı ve sekonder enfeksiyonlar izledi. Bu nedenle ampirik antibiyotik, antiviral ilaç ve sistemik kortikosteroidler tedavi olarak kullanılır(172).

Hafif vakalar, ateşi kontrol etmek için parasetamol veya dipiron ile tedavi edilmelidir. Akut ventrikül disfonksiyonunu şiddetlendirerek böbrek yetmezliğine ve sodyum tutulumuna neden olabileceğinden NSAİİ'lerin kullanımı endike değildir.

Şu anda çocuklar için etkili bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. Oseltamivir, ribavirin, gansiklovir, remdesivir, lopinavir ve ritonavir dahil olmak üzere antiviral ilaçlar, potansiyel solunum komplikasyonlarını önlemek ve viral yükü azaltmak için kullanılmıştır. Ancak şimdiye kadar belirgin bir fayda sağlamamıştır(173). Remdesivir, oda havasında SpO₂ ≤%94 veya ek oksijene ihtiyaç duyan ≥ 12 yaş hospitalize hastalarda önerilmiştir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarına yönelik çok uluslu, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma, remdesivir alan ciddi hastalığı olan hastaların klinik iyileşme süresinin daha kısa olduğunu gösterdi(174). Şu anda, hafif veya orta şiddette COVID-19 hastalarında remdesivir kullanımını önermek için yeterli veri yoktur.

Bakteriyel enfeksiyon yoksa geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların kombine kullanımı sınırlanmalıdır. Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre sadece sekonder bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik kullanılmalıdır.

Kortikosteroidler, rutin olarak önerilmez ve COVID-19 ile ilişkili akciğer hasarını şiddetlendirebilir. Akciğer inflamasyonunu baskılayabilir. Ancak aynı zamanda immün sistem cevabını ve patojen klirensini de inhibe edebilir. Spesifik endikasyonu olanlar (bronkospazm veya bazı septik şok vakaları) dışında kaçınılmalıdır. Mekanik ventilatörde olan COVID-19'lu pediatrik hastalar için deksametazon kullanımı faydalı olabilir.

COVID-19 tedavisi için spesifik SARS-CoV-2 immünoglobulinin kullanımına ilişkin hiçbir klinik veri mevcut değildir. Hafif semptomları olan hastalar için önerilmez. Ancak şiddetli sistemik inflamatuvar yanıt sendromu oluşursa kullanılabilir(175). Kawasaki hastalığı olan hastalarda, COVID-19 ile ilgili MIS-C tedavisinde kullanılmıştır.

Toksosite potansiyeli nedeniyle hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu gibi bazı ilaçların klinikte kullanılması önerilmez. Lopinavir/Ritonavir veya diğer proteaz inhibitörleri (insan immün yetmezlik virüsü (HIV) için kullanılan) gibi diğer akla yatkın tedaviler, olumsuz farmakodinamikleri ve negatif klinik çalışma verileri nedeniyle önerilmemektedir.

Klorokin veya hidroksiklorokin, kardiyak aritmi riski nedeniyle hastane dışında COVID-19 tedavisi için önerilmemektedir. Klorokin, TNF- α ve IL-6 üretimini baskıladığından immünomodülatör etkisi vardır. Azitromisin ve hidroksiklorokin kombinasyonu COVID-19 tedavisi için kullanılmıştır. Bir klinik çalışma şu anda azitromisini monoterapi olarak değerlendirmektedir. Ancak şu anda, azitromisin COVID-19 tedavisi için önerilmemektedir.

İmmün plazma, bulaşıcı hastalıkları olan hastaların sağkalım oranlarını iyileştirmek için kullanılan pasif immünoterapidir. COVID-19 tedavisinde immün plazmanın kullanımını önermek için veriler şu an yetersizdir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda COVID-19'da immün plazma kullanımına yönelik klinik denemeler devam etmektedir. Antikorların nötralize edici konsantrasyonlarına bağlı enfeksiyon artışına, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarına ve alerjik transfüzyon reaksiyonlarına neden olarak olumsuz etkilere sahip olabilir.

Tocilizumab, IL-6 reseptörüne karşı monoklonal bir antikordur. Çocuklarda romatolojik hastaların tedavisinde kullanılır. MAS (Makrofaj aktivasyonu sendromu) bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Buna rağmen etkinliği hakkında çalışmalar kısıtlı olup başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İnterferonlar, SARS ve MERS tedavisinde etkinlik eksikliği nedeniyle önerilmemektedir. Janus kinaz inhibitörleri (Baricitinib) ARDS'siz COVID-19'lu hastalarda mekanik ventilatör tedavisi sırasında geniş immünosupresif etkileri ve sistemik kortikosteroidler nedeniyle önerilmez(176).

Daha önce erişkinlere önerilen ve çocuklarda kısıtlı sayıda hasta için kullanılabileceği belirtilen favipiravirin, COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Erişkinlerde yapılan daha sağlam kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı mortaliteyi azaltmada standart tedaviye göre bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Bu nedenle favipiravir rutin COVID-19 tedavisinde önerilmemektedir. Ancak tedavi her

çocuk için ayrı değerlendirilmelidir. Hastanede yatan ağır viral pnömonili çocuklar ve risk faktörü olup ilerleme gösteren 15 yaş üstü vakalarda hekimin uygun görmesi halinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Serebral palsy, nörolojik gelişim geriliği, obezite, genetik sendromlar (trizomi 21), kardiopulmoner hastalık ve immünsuprese çocuklar hastalığın semptomatik veya daha ağır seyri açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle, nadiren de olsa bu gruptaki vakaları izleyen hekimin klinik kararı çerçevesinde, COVID-19 tedavi önerilerini erişkin çalışmalarına göre değerlendirmesi ve planlanması daha uygun olacaktır(150).

Kardiyojenik şoku olan hastalar sıvı tedavisi veya vazoaktif/inotropik ilaçlarla tedavi edilmelidir. Milrinon (0.1-1.0 µg/kg/dk) veya dobutamin (5-15 µg/kg/dk), pulmoner hipertansiyon ve normal arteriyel basıncın bir sonucu olarak düşük kardiyak indeksi olan hastalarda faydalı olabilir. Hipotansiyonu olan hastalarda inotropik dozda ($\leq 0,3$ µg/kg/dk) epinefrin kullanılabilir. Diğer organik işlev bozuklukları olan çocuklarda ve ergenlerde, böbrek işlev bozukluğu kötü prognozun bir göstergesi olduğundan, CRRT gerekebilir(173).

COVID-19'da Oksijenasyon ve Ventilasyon Yönetimi

• Konvansiyonel Oksijen Tedavisi

COVID-19 ilişkili solunum yetmezliği olan hastalar sürekli nabız oksimetresi ile yakından izlenmelidir. Oksijen saturasyonunu (SpO₂) %92 - %97 arasında tutmak için nazal kanül veya maske ile ek oksijen takviyesi uygulanmalıdır. Semptomlarda ve/veya oksijen saturasyonunda klinik iyileşme yoksa, yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) veya invaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) gibi invaziv olmayan tedaviler önerilir.

• Yüksek Akışlı Nazal Kanül (HFNC) ve Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon (NIPPV)

COVID-19 pandemisinin başlangıcında, COVID-19 hakkında çok az bilimsel bilgi olması nedeniyle NIV ve HFNC kullanımı kısıtlanmıştır(173). Solunum destek cihazlarının kullanımında sağlık profesyonellerinin biyogüvenliğini garanti edebilecek, aerosolizasyon ve ortamdaki viral yayılma riskini dolayısıyla kontaminasyon riskini belirleyen süreçlerin oluşturulmasına ihtiyaç vardı. Profesyonel biyogüvenlik bakımının gelişimiyle bu tedavi modaliteleri, negatif basınçlı izolasyon odasında yeterli önlemlerin alınması koşuluyla kullanılmaya başlandı(177). HFNC ve NIPPV, COVID-19 ile ilişkili akut hipoksemik solunum yetmezliğinin tedavisinde kullanılabilen, invaziv olmayan gelişmiş solunum destek yöntemleridir. Seçilmiş hastalarda invaziv mekanik ventilasyondan kaçınmada etkilidir(177).

•Yüksek Akışlı Nazal Kanül (HFNC)

HFNC'nin geleneksel oksijen tedavisine ve mekanik ventilasyon öncesi NIPPV'ye kıyasla etkinliğini değerlendiren bir meta-analiz çalışması, HFNC'nin mekanik ventilasyondan önce kullanıldığında, konvansiyonel oksijen tedavisi ve NIPPV'ye kıyasla hastaların prognozunu iyileştirebileceğini bildirdi(178). Hastalar HFNC'ye alındıktan sonraki ilk birkaç saat içinde iyileşmezlerse tedavileri NIV veya entübasyona yükseltilmelidir.

•Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NIPPV)

NIPPV yani BPAP (bilevel pozitif hava yolu basıncı) ve CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı), COVID-19 ile ilişkili akut hipoksemik solunum yetmezliğinin yönetiminde etkilidir. Seçilmiş hastalarda invaziv mekanik ventilasyonun önlenmesine yardımcı olabilir. Yüz maskeli NIPPV'de (tam yüz veya oronazal), antimikrobiyal filtreli bir ekspiratuar valf ile entegre maskelerin kullanılması tavsiye edilir.

•Endotrakeal Entübasyon ve Akciğer Koruyucu İnvaziv Mekanik Ventilasyon

İnatçı hipoksemisi olan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon kullanımı önerilir. Mekanik ventilasyon gerektiren COVID-19 ve PARDS'li çocuklar için düşük tidal hacimli (VT) ventilasyon (VT 4-8 mL/kg), göğüs duvarı kompliyansı normal olan çocuklar için ≤ 28 cm H₂O ve göğüs duvarı kompliyansı bozuk olanlar için ≤ 32 cm H₂O olan plato basınçları hedeflenir. Gerekirse, akciğer koruyucu stratejiler dahilinde kalınmalı ve ventilatörle ilişkili akciğer hasarını minimuma indirmek için hiperkapniye (örneğin, şiddetli pulmoner hipertansiyon, ventriküler disfonksiyon, intrakraniyal hipertansiyon) izin verilmelidir.

•Yüzüstü Pozisyon

Oksijen, HFNC veya NIPPV gerektiren ve endotrakeal entübasyon gerektirmeyen kalıcı hipoksemisi olan çocuklar için uyanık yüzüstü pozisyon denemesinin lehine veya aleyhine tavsiyede bulunmak için yeterli kanıt yoktur.

•Nitrik Oksit

İnhale nitrik oksit (iNO), daha iyi ventilasyonun olduğu bölgelerde pulmoner perfüzyonu arttırdığı için refrakter hipoksemisi olan hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılan güçlü bir pulmoner vazodilatördür. Şiddetli PARDS (Pediatrik Akut Respiratuar Distres Sendromu) ve COVID-19'lu çocuklar için kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir. Küçük, randomize bir çalışmada, nitrik oksit kullanımı, ECMO kullanımının azalmasıyla sonuçlandı.

•ECMO

ECMO, dirençli hipoksemisi veya şoku olan çocuklar için bir kurtarma tedavisi olarak son çare olarak kullanılır(173). Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensüs Konferansı, geri dönüşümlü nedenlere bağlı şiddetli PARDS'si olan hastalar veya akciğer transplantasyon adayları için ECMO'nun düşünülmesini önermektedir.

2.3. AŞILAMA

Aşılama, gelecekte COVID-19'un önlenmesi ve kontrolü için uzun vadede en etkili yöntemdir. SARS-CoV-2'ye karşı stratejiler arasında rekombinant vektörler, DNA, lipid nanoparçacıkları, mRNA, inaktif ve zayıflatılmış canlı virüsler ve protein alt birimleri olan birçok farklı aşı platformu geliştirilmektedir(179).

Aşılanmanın COVID-19'a karşı sağladığı klinik koruma derecesi, modern bilimin inanılmaz bir zaferi olmaya devam ediyor. 22 Mayıs 2022 itibariyle, düşük gelirli ülkelerde neredeyse bir milyar insan aşılanmamış durumdayken 57 ülke, nüfusunun %70'ini aşıladı. Bunların çoğu yüksek gelirli ülkelerdi. COVID-19'un önlenmesi için Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 aydan büyük herkese COVID-19 aşısı önerilir. 2022'nin başında, <5 yaş grupta aşıların güvenliği ve etkinliği hala değerlendirme aşamasındadır.

Her ülkede farklı aşı tercih edilmiştir. 3 aşı tipine ayrılan 4 COVID-19 aşısı Biyoloji Lisans Başvurusu (BLA) kapsamında onaylanmış veya ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Acil Kullanım İzni (EUA) kapsamında yetkilendirilmiştir. 2 tanesi mRNA aşılarıdır: Moderna COVID-19 Aşısı (mRNA-1273), Pfizer-BioNTech COVID-19 Aşısı (BNT162b2). Novavax COVID-19 Aşısı, adjuvanlı, peptid aşısıdır. Janssen COVID-19 Aşısı (Ad26.COV2.S), bir adenovirüs vektör aşısıdır. Şu anda FDA onaylı COVID-19 aşılarının hiçbirisi canlı virüs aşısı değildir. Birincil aşılama için 3 COVID-19 aşısı Moderna, Novavax ve Pfizer-BioNTech önerilir. Takviye aşılama için Moderna ve Pfizer-BioNTech tavsiye edilir ve ikinci takviye dozu için kullanılmalıdır. Hem Pfizer (BNT162b2) hem de Moderna (mRNA-1273) aşıları 2 doz, Janssen aşısı (Ad26.COV2.S) tek doz rejimi olarak onaylanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlandırmayı desteklemek için aşama 3 denemelerinden geçen (veya geçmekte olan) gelişmiş aday aşılar arasında Sanofi, Novavax ve AstraZeneca (AZ) ürünleri vardır.

• Pfizer- BioNTech COVID-19 aşısı (BNT162b2®)

23 Ağustos 2021'de FDA, ilk COVID-19 aşısı onayını duyurdu. BioNTech ve Pfizer tarafından geliştirilen, mRNA tarafından kodlanan ve LNP (lipit nanopartikül) ile kapsüllenmiş SARS-CoV-2 spike proteininin 30 µg'lık bir dozudur. Onaylanmış aşı, 12 yaş ve üzeri bireylerde COVID-19'un önlenmesi için “comirnaty” olarak pazarlanmaya başlandı. 17 Haziran 2022'de FDA, 6 aydan küçüklerde aşının kullanımına izin verdi. 6 aydan 4 yaşa kadar 3 doz, 5 yaş ve üzerine 2 doz, immunsupresiflere 3 doz aşı önerilir. Birincil seri aşılamaı tamamladıktan en az 5 ay sonra 5 ile 11 yaş arasındaki bireyler için tek rapel doz, 12 yaş ve üzerindeki bireyler için ilk rapel doz yapılır. DSÖ, ciddi COVID-19 riskiyle birlikte komorbiditeleri olan 5 yaş ve üstü çocuklara, diğer yüksek risk gruplarıyla birlikte azaltılmış dozda aşı önermektedir. Semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı %95 etkinliği vardır. İlk dozdan 12 gün sonra koruyucu etki gelişmeye başlar. Fakat tam koruma için DSÖ 21-28 gün arayla 2 doz uygulama önerir. Hafif ile orta derecede reaktöjenite yaygın olarak gözlemlendi ve ikinci dozda daha sık görüldü. Yaklaşık %4'ünde şiddetli yorgunluk gözlemlendi.

• Moderna COVID-19 aşısı (mRNA-1273®)

31 Ocak 2022'de FDA tarafından kullanımı onaylandı. 18 yaş ve üstü bireylerde COVID-19'un önlenmesi için “spikevax” olarak pazarlanmaya başlandı. 17 Haziran 2022'de FDA, 6 aydan küçüklerde aşının kullanımına izin verdi. Ulusal Sağlık Enstitüleri bünyesindeki Moderna ve Aşı Araştırma Merkezi tarafından geliştirilen, mRNA ve LNP tarafından kodlanan SARS-CoV-2 S proteininin 100 µg dozudur. 6 aydan büyüklere 4 haftalık arayla uygulanan 2 dozluk rejim, immunsupresiflere 3 dozluk rejim önerildi. Birincil seri tamamlandıktan en az 5 ay sonra 18 yaş ve üstü bireyler için ilk destek dozu yapılır. COVID-19'u önlemede %94,1 etkinlik gösterdi. 1 dozdan sonra reaktöjenite genellikle hafif ile orta derecedeydi ve ağrı en yaygın enjeksiyon bölgesi semptomu olarak raporlandı. Ciddi advers olaylar nadir görüldü.

• Janssen/Johnson & Johnson COVID-19 Aşısı (Ad26.COV2.S®)

5 Mayıs 2022'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi, Janssen COVID-19 aşısının yetkili kullanımını, diğer yetkili veya onaylanmış COVID-19 aşılarna erişilemeyen veya klinik olarak uygun olmayan 18 yaş ve üstü kişilerle sınırlandırdı. Herhangi bir COVID-19 aşısı olmamaktansa COVID-19'u önlemek için Janssen COVID-19 aşısının uygulanması tercih edilir. ENSEMBLE denemesinde tek doz rejimi olarak test edilmiştir. Aşı, Pfizer (BNT162b2) ve Moderna (mRNA-1273) ürünleriyle aynı eki içerir. Ayrıca replikasyonu

yetersiz adenovirüs (Ad26) kullanır. Aşı 1 dozluk rejim olarak uygulanır. Aşı sonrası trombositopeni sendromlu tromboz (TTS) riski nedeniyle sınırlı kullanılmalıdır.

• Novavax COVID-19 Aşısı

Novavax COVID-19 Aşısı, adjuvanlı, 18 yaş ve üzeri bireylerde COVID-19'u önlemek için EUA kapsamında mevcuttur. Aşı, 2 doz birincil seri olarak acil kullanım için yetkilendirilmiştir. 2 doz 3 hafta arayla yapılır. Novavax COVID-19 aşısı, SARS-CoV-2 spike proteini ve matrix-M adjuvanını içerir. Adjuvanlar, aşılanmış bireyin immün yanıtını arttırmak için bazı aşılarla dahil edilir.

• Sinovac-CoronaVac COVID-19 aşısı

DSÖ Bağışıklama Uzmanları Stratejik Danışma Grubu (SAGE), Sinovac-CoronaVac aşısının COVID-19'a karşı kullanımı için güncellenmiş geçici politika önerileri yayınladı. Aşı, 18 yaş ve üzeri tüm bireyler için güvenli ve etkilidir. Sinovac aşısı, geçmişte COVID-19 geçirmiş kişilere sunulabilir. Ancak bireyler, enfeksiyondan sonra aşılamaı 3 ay ertelemeyi seçebilirler. Sinovac aşısı, geçmişte COVID-19 geçirmiş kişilere sunulabilir. Ancak bireyler, enfeksiyondan sonra aşılamaı 3 ay ertelemeyi seçebilirler. Brezilya'da yapılan büyük bir faz 3 denemesi, 14 gün arayla uygulanan 2 dozun semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı %51, şiddetli COVID-19'a karşı %100 ve hastaneye yatışa karşı %100 etkinliğe sahip olduğunu gösterdi. Gözlemsel bir çalışmada, SARS-CoV-2 örneklerinin %75'ini oluşturduğu Brezilya, Manaus'taki sağlık çalışanlarında Sinovac-CoronaVac'ın semptomatik enfeksiyona karşı tahmini etkinliği %49,6 saptanmıştır. Sinovac-CoronaVac aşısı kas içine 2 doz (0,5 ml) olarak uygulanır. DSÖ, birincil serinin birinci ve ikinci dozu arasında 2-4 haftalık bir aralık önermektedir. SAGE, birincil serinin bir uzantısı olarak 60 yaş ve üstü kişilere, ağır ve orta derece immunsupresiflere üçüncü ek bir Sinovac aşı dozunun verilmesini önerir. DSÖ Önceliklendirme Yol Haritasına göre, daha yüksek öncelikli kullanım gruplarından başlayarak, birincil aşılama serisinin tamamlanmasından 4-6 ay sonra rapel doz düşünülebilir.

2.3.1. Aşı Yan Etkileri

COVID-19 aşılarıyla en sık bildirilen yan etkiler, baş ağrısı, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı, ateş, titreme, enjeksiyon yerinde ağrı ve kızarıklıktır. Herkeste yan etki görülmez. Çoğu yan etki birkaç gün içinde kendiliğinden geçer. Bu yan etkiler istirahat, bol alkolsüz sıvı ve gerekirse ağrı kesici, ateş düşürücü olarak kontrol altına alınabilir.

• Alerjik Reaksiyonlar

Akut gelişen ve yaşamı tehdit eden bir alerjik reaksiyon olan anafilaksi, mRNA aşılarının takiben nadiren gözlenmiştir. CDC, aşılama sonrası ani alerjik reaksiyon öyküsü ve herhangi bir nedenle anafilaksi öyküsü olan kişilerin 30 dakika, diğer tüm aşılananların 15 dakika gözlem altında tutulmasını önermektedir. Anafilaksinin belirti ve semptomlarını tanıyıp intramüsküler epinefrin uygulamak için sağlık personeli her zaman aşılama yerinde hazır bulunmalıdır. Alerjik reaksiyonların aşılarda koruyucu olarak kullanılan polietilen glikole karşı olduğu düşünülmektedir. Polietilen glikole karşı duyarlılık veya mRNA serisinin ilk dozuna karşı anafilaksi öyküsü olan kişiler Janssen (Ad26.COV2.S) aşısı gibi alternatif bir ürünle aşılanmalıdır. Benzer şekilde, Janssen adenovirüs aşısında bulunan polisorbata alerjisi olan bireyler mRNA aşısı ile aşılanmalıdır. mRNA aşısına bağlı döküntü görülür. Bunların hiçbirisi yaşamı tehdit etmez. mRNA aşısı uygulamasından sonraki 8. gün civarında enjeksiyon bölgesinde eritem/endurasyonun gözlemlendiği gecikmiş, lokal reaksiyon görülür.

• Miyokardit

Aralık 2020'de, FDA Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) aşısının ve Moderna COVID-19 (mRNA-1273) aşısının önce sağlık çalışanlarına ardından yaşlılara ve ≥ 16 yaş kişilere uygulanmasını bildirdi. Mayıs 2021'de FDA, Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı için EUA'yı 12-15 yaş adolesanları içerecek şekilde genişletti. Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), ≥ 12 yaş herkesin COVID-19 aşısını yaptırmasını önerdi. Her iki mRNA aşısı, ilk dozdan 21 gün (Pfizer-BioNTech) veya 28 gün (Moderna) sonra uygulanan ikinci dozlarla 2 dozluk bir program olarak yetkilendirildi. Ancak Nisan 2021'de Amerika Birleşik Devletleri'nde mRNA aşısı sonrasında artan miyokardit ve perikardit vakaları olduğu bildirildi. 27 Mayıs 2021'de CDC, hem Pfizer- BioNTech COVID-19 aşısı (BNT162b2) hem de Moderna COVID-19 aşısı (mRNA-1273) için aşıyla miyokardit arasındaki bağlantıya ilişkin bir açıklama yayınladı(180). ACIP ve CDC, önerilen tüm yaş gruplarına mRNA COVID-19 aşısı uygulanmasının yararının, aşılama sonrası miyokardit riskinden daha çok olduğunu belirtmiştir. ACIP, özellikle 12-29 yaş arası erkeklerde COVID-19 aşılamasından sonra görülen miyokardit riski için halkın bilgilendirilmesinin önemini vurguladı. Çalışmalardan elde edilen veriler, mRNA COVID-19 aşılarının yapılmasını takiben gelişen miyokardit ve/veya perikardit riskinin nadir olduğunu gösterdi. Bu nadir miyokardit veya perikardit vakaları, en sık mRNA COVID-19 aşısının (Pfizer-BioNTech ve Moderna) ikinci dozunu aldıktan sonra, 7 gün içinde, 16 yaş ve üzerindeki adolesan ve genç yetişkin erkeklerde meydana geldi. En sık semptom göğüs ağrısıydı. Tipik olarak aşı uygulamasından sonra birkaç gün içinde başlar. COVID-19 aşısına bağlı gelişen miyokarditin seyri tipik olarak

geçici ve hafiftir. Çoğu hastada semptomlar 1-3 hafta içinde geriler. Vakaların çoğunda EKG’de en az bir anormallik özellikle ST elevasyonu vardır. Kardiak MRG, aşılamaı takiben akut miyokardit tanısında önemli bir rol oynar. Tipik olarak subepikardiyal geç gadolinyum artışı ve bazal inferior lateral duvarda lokalize ödem bulguları olur. Miyokardiyal ödem genellikle fokaldır. Aşıya bağılı miyokarditin optimal tedavisi henüz aydınlatılamamıştır. Büyük ölçüde destekleyicidir. Hemodinamik stabilitenin yeniden sağlanmasına, kılavuza yönelik kalp yetmezliği ve aritmi tedavisinin uygulanmasına dayanmaktadır. Ventrikül fonksiyonu korunmuş hastalar akut perikarditte olduğı gibi sıklıkla kolşisin veya NSAİİ’lerle tedavi edildi(181,182). Janssen COVID-19 aşısının (Johnson & Johnson) uygulanmasından sonra benzer bir durum görölmedi. CDC, 6 aydan büyüklere COVID-19 aşısı önermektedir. ACIP’in 23 Haziran 2021’deki kar-zarar değıerlendirmesine ilişkin sonucuna göre, FDA’nın EUA’sı kapsamında ≥ 12 yaşıındaki tüm kişiler için COVID-19 aşısı önerilmeye devam etmektedir(183–185).

• Aşıya Bağılı Tromboz ve Trombositopeni

Şiddetli trombositopeni ve otoimmün heparin kaynaklı trombositopeniye benzeyen yaygın damar içi pıhtılaşma ile ilişkili serebral venöz sinüs trombozu Janssen (Ad26.COV2.S) aşısı ve AZD1222 aşısı (ChAdOx1-S) yapılanlarda bildirilmiştir. Adenovirüs vektörlü aşılarla bağılı tromboz ve trombositopeni riski son derece düşük olsa bile, 50 yaşıından küçük kadınlara mRNA aşıları önerilmelidir. CDC, şu anda güvenlik profilindeki farklılıklara dayalı olarak Janssen (Ad26.COV2.S) yerine mRNA aşıları önermektedir.

• Guillain-Barré Sendromu (GBS)

ABD FDA, Janssen (Ad26.COV2.S) aşılamaının ardından GBS için potansiyel bir güvenlik endişesi belirlemiştir. GBS riski, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile adenovirüs vektörlü aşılamaya göre daha yüksektir(186).

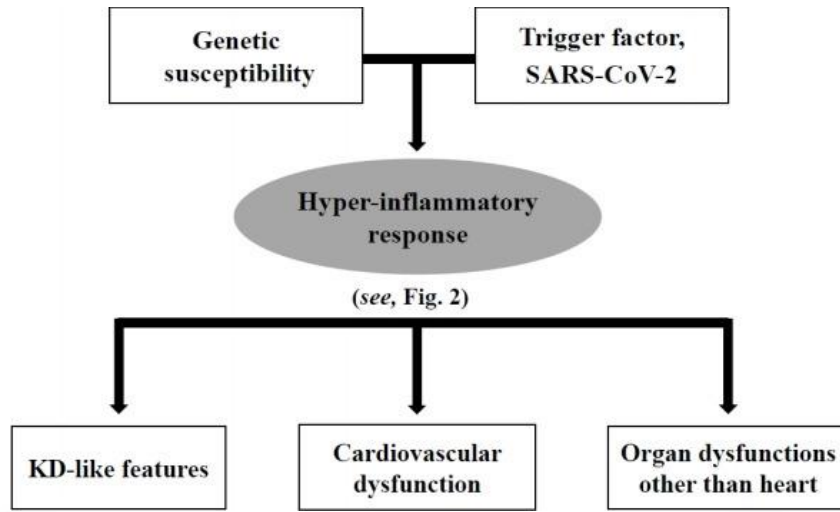
2.4. Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)

Nisan 2020’de İngiltere’den gelen raporlar, çocuklarda çoklu organ disfonksiyonu yapan COVID-19 ile epidemiyolojik olarak bağılantılı şiddetli sistemik hiperinflamasyon vakaları bildirmeye başladı. Bu hastaların ortak özellikleri ateş, döküntü, mukokütanöz tutulum ve lenfadenopati gibi KH benzeri klinik bulguların eşlik etmesi, gastrointestinal sistem tutulumu (bulantı, kusma, karın ağrısı) ve SARS- CoV-2 için serolojik kanıt olmasıydı. Artan kanıtlar, bu yeni hiperinflamatuvar durumun COVID-19 sonrası ortaya çıktığını ve KH, Toksik şok sendromu (TŞS), Hemofagositik lenfositik lenfositosis (HLH) ve Makrofaj aktivasyon

sendromundan (MAS) ayrı bir klinik tablo olduğunu gösterdi. Vakaların artması ile beraber Royal College of Pediatrics and Child Health, CDC, DSÖ tarafından bu durum “Çocuklarda Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)” veya “SARS-CoV-2 ile ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendromu (PIMS-TS)” olarak tanımlandı. Mevcut tahmini MIS-C insidansının, COVID-19 ile enfekte olan 21 yaşından küçük 1.000.000 kişi başına yaklaşık 316 olduğu tahmin edilmektedir(15)). Mart 2022 itibariyle, CDC tarafından bildirilen 7.459 MIS-C vakasından 63 çocuk MIS-C ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle öldü. Kesin patogenez hala net değildir ancak anormal bir immün sistem yanıtı, antikor aracılı vasküler hasar ve virüs aracılı anormal tip I ve III interferon-gama yanıtının sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Ortalama 8-11 yaşta görüldü. Erkek/kız oranı yaklaşık 3/2’dir. Hispanik ve siyah ırkta görülme sıklığı, beyaz ırk ve Asyalılara göre daha fazladır. Önceden sağlıklı olan çocukların çoğu, belirgin gastrointestinal, kardiyak ve hematolojik belirtilerle birlikte kısa süreli ateşli hastalık ile SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından 4-6 hafta sonra ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %70’inin daha önce sağlıklı ve predispozan faktörlerin olmadığı bildirilmiştir. En sık komorbiditeler obezite ve astımdır. Çocukların çoğunun SARS-CoV-2 PCR testi negatif ancak serolojisi pozitifdir. Bu PIMS’in akut enfeksiyon sonrası gelişen aşırı immün yanıt ile ilişkili olduğu hipotezini destekleyen bir bulgudur. Vazopressör tedavi gerektiren vazojenik şoka ilerleyebilir. Kardiyovasküler tutulum, akut miyokard hasarı, miyokardit ve koroner arter anevrizması şeklinde olurken en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Çoğu hastada yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olurken bir kısmı invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. Hastalarda yoğun bakım ünitesi ihtiyacı % 82 (%68-93) iken pozitif inotrop desteği ihtiyacı %62 (%25–%73) ve oksijen desteği ihtiyacı %59 (%40–%77) oranında bildirilmiştir. Genel prognoz iyidir ve bildirilen mortalite oranları %0-4’tür(187). Çoğu hastada ventrikül fonksiyonu tamamen düzelmiştir. Hastaların %6-14’ünde taburculuk sırasında kalıcı kardiyak disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir(188–191).

2.4.1.1. Patogenez



Şekil 9. Çocuklarda MIS-C patogenezi (192)

MIS-C gelişiminde, genetik yatkınlık, tetikleyici faktör ve hiperinflamatuvar yanıt arasındaki ilişki rol oynar. COVID-19'un morbidite ve mortalite oranları genellikle hastaların yaşı ve komorbiditeleri ile bağlantılıdır. MIS-C, Hispanik ve siyah ırkı beyaz ırktan daha fazla etkilemiştir. Bu da farklı genetik duyarlılıkların MIS-C'nin patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, MIS-C'de hiperinflamatuvar yanıtları indükleyen enfeksiyöz tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir. Sitokin fırtınası sendromunun MIS-C gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır(192).

2.4.1.2. Tanı

WHO ve ABD'deki CDC, 14 Mayıs 2020'de MIS-C için vaka tanımı oluşturdu(193).

Tablo 7. MIS-C tanı kriterleri (193)

WHO Tanı Kriterleri	CDC Tanı Kriterleri
1) Yaş 0-19 arası	1) 21 yaşından küçük
2) Ateş ≥ 3 gün	2) En az 24 saat $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ subjektif veya objektif ateş
3) Multisistem tutulumunu gösteren bulgular (aşağıdakilerden en az 2 si olmalı) • Döküntü veya bilateral pürülan • olmayan konjonktivit veya mukokütanöz enflamasyon bulguları (oral, el veya ayak) • Hipotansiyon veya şok varlığı • Kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormallikler (EKO bulguları veya artmış troponin/proBNP) • Koagülopati bulguları (uzamış PT, aPTT, artmış D-dimer) • Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma veya karın ağrısı)	3) Multisistem tutulumu (2 veya daha fazla) • Solunum, kardiyak, renal, gastrointestinal, nörolojik, hematolojik veya dermatolojik
4) Artmış inflamasyon belirteçleri (ESH, CRP veya PCT)	4) Hastaneye yatış gerektiren klinik olarak ciddi hastalık kanıtı
5) Akut inflamasyona sebep olacak diğer mikrobiyal nedenlerin olmaması (bakteriyel sepsis, streptokok veya stafilokok toksik şok sendromu gibi)	5) Laboratuvar da aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içeren inflamasyon kanıtı • Yüksek CRP, ESH, fibrinojen, PCT, d-dimer, ferritin, laktik asit dehidrojenaz (LDH) veya IL-6, yüksek nötrofil, düşük lenfosit ve düşük albümin
6) SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gösterilmesi (aşağıdakilerden an az birinin olması) • SARS-CoV-2 PCR pozitifliği • Seroloji pozitifliği • Antijen testi pozitifliği • COVID-19'lu birey ile temas	6) Alternatif başka tanının olmaması
	7) SARS-CoV-2 enfeksiyonu laboratuvar veya epidemiyolojik kanıtı • RT-PCR, seroloji veya antijen testi ile pozitif SARS-CoV-2 testi VEYA • Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti

2.4.1.3. Klinik Bulgular

MIS-C'li hastalarının geniş bir klinik spektrumu vardır. Hastalığın karakteristik özellikleri ateş, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar, mukokütanöz inflamasyon bulguları, miyokardit ve koroner arter tutulumudur. Hastaların %80'inden fazlası kardiyak disfonksiyon, miyokardit, koroner arter anormallikleri, kapak yetmezliği, plevral efüzyon ve kardiyak aritmiler dahil olmak üzere kardiyak tutulum ile başvurur(194). İlginç şekilde, atipik ve daha şiddetli olmasına rağmen bu multisistemik hastalık, Kawasaki hastalığı (KD), bakteriyel sepsis, toksik şok sendromu ve makrofaj aktivasyon sendromu gibi diğer pediatrik inflamatuvar durumlarla ortak klinik ve laboratuvar özellikler taşır(195). Ancak hemodinamik şok, miyokardiyal disfonksiyon ve gastrointestinal tutulum bu benzersiz sendromun kendine özgü bulgularıdır(196). MIS-C'de kardiyovasküler belirtiler sıklıkla ve vakaların %34-82'sinde görülür(192). Bunlar miyokardiyal disfonksiyon, koroner arter dilatasyonu veya anevrizmaları, aritmi, iletim anormallikleri, perikardit ve valvülit içerir. Şiddetli vakalar, sıvı resüsitasyonu ve pozitif inotrop desteği gerektiren distribütif veya kardiyogenik şok ile ortaya çıkabilir(197). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu en sık görülen kardiyak anormal bulgudur. En son kanıtlar, miyokardiyal disfonksiyonun hastalığın başlangıcından hemen sonra düzeldiğini ve semptomların başlamasından sadece birkaç hafta sonra kardiyak MRG'de miyokard hasarının fark edilemeyebileceğini göstermektedir, bu da böyle bir durumun immün aracılı patogenezi düşündürmektedir(198).

2.4.1.4. Laboratuvar Bulguları

Sendromun karakteristik laboratuvar bulguları, artmış inflamatuvar ve kardiyak belirteçlerden oluşur. CRP, PCT ve ESH, ferritin ve IL-6 oldukça yüksektir. D-dimer ve fibrinojende önemli artış, koagülopatinin temel özellikleridir. Lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve normal veya azalmış trombosit görülebilir.

2.4.1.5. Görüntüleme

En sık radyolojik bulgular kardiyomegali, plevral efüzyon, kalp yetmezliği bulguları, asit ve sağ iliak fossada inflamatuvar değişikliklerdir. Mevcut COVID-19 pandemisinde radyoloğun doğru tanı koyabilmesi için bu sendromun klinik, analitik ve radyolojik özelliklerini bilmesi gerekmektedir. EKO'da, sistolik disfonksiyon görülebilir. MIS-C'de diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyon düzeldikten sonra bile devam ettiği gösterilmiştir(198). Yayınlanmış bir vaka serisi, MIS-C'li pediatrik hastalarda kardiyak

MRG'de miyokardiyal hasar kanıtının akut miyokarditi olanlardan farklı olduğunu bulmuştur. Bu seride, MIS-C'li hastalarda fokal geç gadolinyum doluşu kanıtı olmaksızın T2-STIR sekanslarında ve doğal-T1 haritalamasında yaygın miyokardiyal ödem gösterildi(199).

2.4.1.6. Ayırıcı Tanı

MIS-C ve KH'nın ana semptomları ateş, döküntü, mukoza tutulumu, konjonktivit, el ve ayaklarda eritem/ödem ve servikal lenfadenopatiyi içerir. Bununla birlikte, KH bazı Asya ülkelerinde yaygın iken, MIS-C, Hispanik ve siyah ırkta yaygındır. Klasik KH 5 yaş altındaki çocuklarda, MIS-C daha büyük çocuklarda yaygındır. Gastrointestinal semptomlar, şok ve koagülopati MIS-C hastalarında sık görülür ancak klasik KH'de yaygın değildir. Beyin natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptitteki (Nt-proBNP) belirgin artışın yanında kardiyak disfonksiyonla sonuçlanan miyokardit ve koroner arter dilatasyonu veya anevrizması dahil kardiyak belirtiler KH'den daha yaygındır. MIS-C'de şiddetli vakalarda, sıvı resüsitasyonu, mekanik ventilasyon ve ECMO ihtiyacı olurken, KH'de nadiren bu tedaviler gerekir. Artmış serum ferritin, inflamatuvar belirteçler ve troponin, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni MIS-C'de yaygındır. Ancak trombositoz KH'nin karakteristik bir özelliğidir. İVİG ve orta-yüksek doz aspirin hala KH için önerilen standart tedavidir. MIS-C hastalarında yukarıda belirtilen ilaçlara ek olarak steroidler ve biyolojik ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. KH'li çocukların çoğu iyi prognoza sahiptir. MIS-C'nin uzun vadeli klinik sonuçları net değildir(200,201). MIS-C ayırıcı tanısında yer alan KH, TŞS, HLH ve MAS kıyaslaması tablo 8'de yapılmıştır.

Tablo 8. MIS-C ve hiperinflamatuvar sendromların ayırıcı tanısı (188–191)

	MIS-C	KH	TŞS	HLH/MAS
Etkilenen yaş grubu	Okul çağı ve adölesanlar	<5 yaş	Herhangi bir yaş	Herhangi bir yaş
Ateş	+	+	+	+
Dudaklarda çatlama	Yaygın	Karakteristik	Olabilir	Yetersiz veri
Nonpürülan konjonktivit	Yaygın	Karakteristik	Olabilir	Olabilir
Hipotansiyon	Yaygın	Olabilir	Karakteristik	Olabilir
GIS semptomları	Çok yaygın	Nadir	Yaygın	Nadir
Koroner anevrizma	Olabilir	Yaygın	Yetersiz veri	Yetersiz veri
Kalp yetmezliği	Yaygın	Olabilir	Nadir	Nadir
Nötrofili	+	+	+	-
Lenfopeni	+	-	-	+
Trombositopeni	+	-	+	+
CRP	Çok Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Ferritin	Yüksek	Normal veya yüksek	Normal	Yüksek
BNP	Yüksek	Normal veya yüksek	Normal veya yüksek	Nadir
Hipertrigliseridemi	Yaygın	-	-	Karakteristik

2.4.1.7. Tedavi

Hemodinamik stabilizasyon sağlanmalı, şoktaki hastalarda sıvı resüsitasyonu ve inotrop-vazopressör tedavi başlanıp ihtiyaç halinde solunum desteği verilmeli ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Nadiren ECMO gerekir. Tedavi esas olarak İVİG ve steroid gibi anti-inflamatuar ve immünomodülatör tedaviden oluşur. Antiviral tedavinin rolü sistematik olarak incelenmemiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan haftalar sonra ortaya çıkan immün aracılı bir hiperinflamasyon olarak kabul edildiğinden faydalı olması beklenmemektedir.

Yüksek doz İVİG (2 gr/kg) hastaneye yatırılan ve/veya KH kriterlerini karşılayan tüm hastalara verilmelidir(max 100 gr). İVİG tedavisi öncesinde kalp fonksiyonları ve sıvı durumu dikkatli değerlendirilmeli, yavaş infüzyon şeklinde verilip gerekirse diüretik tedavi verilmelidir. Bazı hastalarda İVİG ikiye bölünmüş dozlarda verilebilir. Şok veya hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olan hastalarda İVİG ile birlikte düşük-orta doz metilprednizolon (1-2 mg/kg/doz, max 60 mg/gün, 12 saatte bir) verilmelidir. Yapılan çalışmalar, İVİG'in glukokortikoidlerle kombinasyonunun, İVİG monoterapisine kıyasla tedavi başarısında artma, kardiyak fonksiyonda daha hızlı iyileşme, yoğun bakım ünitesi yatışında kısalma ve bir üst tedavi ihtiyacında azalma sağladığını göstermiştir.

İlk immünomodülatör tedaviden sonraki 24 saat içinde düzelmeyen, özellikle yüksek doz, çoklu inotrop ve vazopressör ihtiyacı olan, refrakter MIS-C'li çocuklar için “yoğunlaştırma tedavisi” önerilir. Yüksek doz anakinra (5-10 mg/kg/gün) veya yüksek doz metilprednizolon (10-30 mg/ kg/gün, max 1 gr/gün, 1-3 gün) veya infliximab (5-10 mg/kg, tek doz) düşünülebilir. Şiddetli hastalığı olan bazı hastalarda, yoğunlaştırma tedavisi yüksek doz glukokortikoidler ve infliksimab veya anakinra ile ikili tedavi kullanılabilir. Anakinra ve infliximab birlikte verilmemelidir.

Anakinra, interlökin-1 reseptör antagonisti, diğer hiperinflamatuvar sendromları (sistemik juvenil idiyopatik artrit, MAS) olan pediatrik hastalarda yaygın olarak kullanılmıştır. İVİG'e dirençli Kawasaki hastalığını tedavi etmek için de başarıyla kullanılmıştır. MAS için daha yüksek dozlarda kullanılan anakinranın artan etkinliğine bağlı olarak MIS-C için yüksek doz anakinra (5-10 mg/kg/gün) önerilir.

Infliximab, tümör nekroz faktörü monoklonal antikoru, MAS olan hastalarda kullanılmamalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında kullanımı onaylanmış ve juvenil idiyopatik artrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Infliximab, İVİG'e dirençli Kawasaki hastalığında kullanılmıştır.

Hiperkoagülopati, olası endotel hasarı, immobilizasyondan kaynaklanan staz, ventriküler disfonksiyon ve koroner arter anevrizması gibi birçok nedenden trombotik komplikasyon riski yüksektir. Antitrombotik tedavide, kanama için risk faktörü olmayan MIS-C'li hastalara düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün, max 81 mg/gün, günde 1 kez oral) başlanmalıdır, koroner arter anevrizması yoksa 4 haftada kesilebilir. Aktif kanaması, önemli kanama riski ve/veya trombosit sayısı < 80.000/ µL olan hastalarda aspirin ile tedaviden kaçınılmalıdır. Büyük koroner arter anevrizması (Z-skoru > 10) olan hastalarda tedaviye enoksaparin (faktör Xa hedefi: 0,5-1,0) veya warfarin ile terapötik antikoagülasyon eklenmelidir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan çocuklar intrakardiyak tromboz riski

altındadır. MIS-C ve belgelenmiş trombozu veya orta şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu, EF <%35 olan hastalar, hastaneden taburcu olduktan en az 2 hafta sonrasına kadar enoksaparin ile terapötik antikoagölasyon almalıdır. MIS-C'den ölüm nadirdir(191,202).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya hastaneye başvurusunda miyokardit tanısı alıp Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde yatan ve çocuk kardiyolojisi poliklinik takibine alınan, 0-18 yaş arası 61 hasta dahil edildi.

COVID-19, 8 Aralık 2019 tarihinde ilk Hubei eyaletinde bildirildikten sonra tüm dünyaya yayıldı. DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 "küresel pandemi" ilan edildi. Aynı tarihte Türkiye'de de ilk COVID-19 vakası saptandı. Bizim çalışmamızda, COVID-19 pandemisinin öncesi ve sonrasını içerecek şekilde 01.07.2017-01.07.2022 tarihleri arasındaki (COVID-19 pandemisinden 2,5 yıl önce ve 2,5 yıl sonra) süreçte miyokardit tanısı alan hasta dosyaları çalışma için etik kurul onamı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi.

Hastalar öncelikle COVID-19 pandemisi öncesi ve COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı alanlar olarak iki gruba ayrıldı. COVID-19 pandemisi öncesinde ve sonrasında miyokardit tanısı alan hastalar, miyokardit etiyolojisine göre enfeksiyöz, romatolojik, toksik ve diğerleri olarak gruplandırıldı. COVID-19 öncesi ve sonrası 2,5 yıl içinde miyokardit tanısı alan tüm hastaların etiyolojisi enfeksiyöz nedenliydi. COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı alan enfeksiyöz nedenli hastalar, kendi içinde aktif COVID-19 seyri sırasında miyokardit, MIS-C ilişkili miyokardit, COVID-19 aşısı sonrası gelişen miyokardit ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit olarak dört gruba ayrıldı.

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası grupların, sosyodemografik özellikleri, etiyoloji, başvuru anı fizik muayene bulguları (vücut ağırlığı, boy, kan basıncı, kardiyak nabız, solunum sayısı, vücut ısı), tanı aldığı mevsim, başvuru yakınması, tanı öncesi hastalık, biyokimyasal parametreler (kardiyak belirteçler, CRP, sedimantasyon, lökosit sayısı, lenfosit sayısı), tanı testleri (viral seroloji, solunum virüs paneli, kültür antibiyogram, idrar toksikoloji, SARS-CoV-2 PCR, anti-SARS-CoV-2 antikoru) EKG, EKO, kardiyak MRG bulguları, hastane ve yoğun bakım ünitesi yatış süresi, hastalığın şiddeti, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, uygulanan tedaviler, 3 ay sonra kontrol EKO bulguları, hastalığın prognozu, morbidite ve mortalite verileri retrospektif olarak incelendi. Elektronik tıbbi kayıtlardan hastanın sosyodemografik özellikleri, antropometrik verileri, tanı anı vital bulguları, başvuru anı yakınmaları, laboratuvar ve radyolojik özellikler ile tedavileri elde edildi. Komorbiditeler hastaneye yatış sırasındaki belgelerden elde edildi. Hastanın tanı öncesi ek hastalık olarak

belirttiği astım, sinüzit tanıları bir doktor tarafından tanısı varsa verilere kaydedildi. Miyokardit tanısı klinik bulgular, EKG, EKO ve serum troponin-T değerlerine dayanan klinik kriterler ile konuldu. Ek olarak kardiyak MRG çekilenlerde vaka tanımı için Lake Louise kriterleri kullanıldı. MIS-C tanısında CDC tanı kriterleri kullanılmıştır. Tüm hastalara tanı anı çocuk kardiyoloğu tarafından transtorasik EKO yapılarak koroner arter çapları değerlendirildi. EKO'daki koroner arter anormallikleri Boston z skor sistemi ile koroner arter z-skorları hesaplanarak değerlendirildi. Hastanın z skoru < 2 ise normal, 2 – 2,5 koroner arter dilatasyonu, 2,5 - 5 ise küçük koroner arter anevrizması, z skoru 5 - 10 (koroner arter çapı < 8 mm) ise orta anevrizma, z skoru > 10 ve mutlak boyut > 8 mm ve üzerinde ise büyük ve dev koroner arter anevrizması olarak kabul edildi. Hastaların hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri kaydedildi. Sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok, “pediatric surviving sepsis guidelines”a göre tanımlandı. Hastalar Berlin kriterlerine göre ARDS tanısı aldı. COVID-19'da miyokard hasarı, kardiyak biyobelirteçlerin (troponin) kan seviyesinin 99. persentil üst referans sınırının üstünde olması olarak tanımlandı. COVID-19'un hastalık şiddeti, Çin COVID-19 yönetim kılavuzuna (sürüm 6.0) göre tanımlandı.

3.2. Dahil Edilme ve Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Bu çalışmada, 01.07.2017 - 01.07.2022 tarihleri arasında (pandemiden 2,5 yıl önce ve 2,5 yıl sonrası) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde miyokardit tanısı alarak yatan ve taburculuk sonrası çocuk kardiyolojisi poliklinik takibine alınan, 0-18 yaş arası hastaların verileri incelendi. Takip edildiği sürede 18 yaşının üzerinde olan olgular, takiplerine düzensiz gelenler ve verilerinde eksiklik olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Demografik Veriler

Çalışmadaki hastaların tanı yaşı, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, tanı ve tedaviye ilişkin veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

3.4. Laboratuvar Bulguları

Çalışmadaki hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Başvuru anındaki hemogram (lökosit sayısı, lenfosit sayısı), biyokimyasal parametreler (CRP, ESH), kardiyak markerlar (troponin-T, CK, CK-MB,

proBNP), viral seroloji, solunum virüs paneli, burun sürüntüsü, kültür antibiyogram, idrar toksikoloji, SARS-CoV-2 PCR, anti-SARS-CoV-2 antikorlarına (IgM, IgG) bakıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler olarak kategorik değişkenler için frekans ve yüzdelere, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), medyan ve minimum-maksimum değerleri verildi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Pearson Ki- Kare testi veya Fisher'in kesin olasılık testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için iki grup arasındaki karşılaştırmalar bağımsız örneklem t-testi veya Mann Whitney U testi ile yapıldı. Grupların tanı anında ve kontrolde ölçülen LVEF değişimleri Brunner-Langer model (F1-LD-F1) ile analiz edilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler, R yazılımı (R yazılımı, sürüm 4.0.5, paketler: arsenal-irrcac-ggplot2, R Foundation for yStatistical Computing, Viyana, Avusturya; <http://r-projesi.org>) ve IBM SPSS 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı.

Gruplar (ikiden fazla grup) arasında nümerik değişkenlerin karşılaştırması için varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. ANOVA testinin anlamlı bulunması durumunda Tukey testi ikili grup karşılaştırmaları için kullanılmıştır. Kruskal Wallis testinin sonucunun anlamlı olması durumunda ise ikili grup karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmeli Dunn testi uygulanmıştır. COVID-19 sonrası yoğun bakım yatışını öngören olası prediktörler tek başına değerlendirilmiş ardından klinik ve istatistiksel anlamlılığa göre yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, CRP, troponin, proBNP ve ESH birlikte yoğun bakım yatışını nasıl öngördükleri lojistik regresyon ile incelenmiştir. Model sonuçları odds oranı (OR) ve bu oranın %95 güven aralıklarıyla (GA) birlikte verilmiştir. Lojistik regresyon analizinde logit skalada bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken (yoğun bakım yatışı) arasındaki doğrusallık koşulu dikkate alınarak log10 dönüşümü troponin ve proBNP için uygulanırken, karekök dönüşümü ise CRP ve sedimantasyon için kullanılmıştır. Çoklu (multiple) lojistik regresyonda değişken seçimi için geriye doğru (backward) eliminasyon yöntemi kullanılmıştır. Yoğun bakım yatışı ayırt edebilme yeterliliğini değerlendirmek için CRP ve proBNP değişkenlerinin alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi kullanıldı. Eğrinin altındaki alan (AUC) %95 GA ile özetlendi. Bu değişkenlerin için yoğun bakım yatışı en iyi tahminleyen kesim noktası Youden indeksi'nin maksimal olduğu nokta ile belirlenmiştir.

3.6. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma için onay alınmıştır(Tarih: 16/12/2021-E.468241. Onay Kararı 21-12.1T/16). Çalışma retrospektif olarak yapıldığı için bütçe kullanımı gerekmemiştir.



4. BULGULAR

Çalışmada, 2017-2022 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde miyokardit tanısı alarak yatan 0-18 yaş arası 61 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Tablo 9'da COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik verileri ve vital bulguları karşılaştırılmıştır.

61 hastanın 11'i (%18) COVID-19 öncesi, 50'si (%82) COVID-19 sonrası miyokardit tanısı almıştır. Hastaların sosyodemografik dağılımını, COVID-19 öncesi %72,7 (n=8) erkek ve %27,3 (n=3) kız hasta, COVID-19 sonrası %66 (n=33) erkek ve %34 (n=17) kız hasta oluşturmaktaydı. COVID-19 öncesi ve sonrası hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti varken cinsiyet dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p=1,000).

Hastaların yaş ortalaması, COVID-19 öncesi grupta $9,8\pm6,6$ yaş (minimum 10 ay-maksimum 17 yaş), COVID-19 sonrası grupta ise $11,1\pm5,4$ yaş (minimum 1 ay-maksimum 17 yaş) idi. COVID-19 öncesi gruptaki hastaların vücut ağırlığı $41,2\pm28,9$ kg, boyu $134,5\pm42,5$ cm, VKİ $18,6\pm4,6$ kg/m² iken COVID-19 sonrasında ise sırayla $47,0\pm24,9$ kg, $145,0\pm36,5$ cm, $19,9\pm4,8$ kg/m² idi. COVID-19 öncesi ve sonrası gruplar arasında vücut ağırlığı, VKİ ve boy değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(sırasıyla p=0,502, p=0,555, p=0,639).

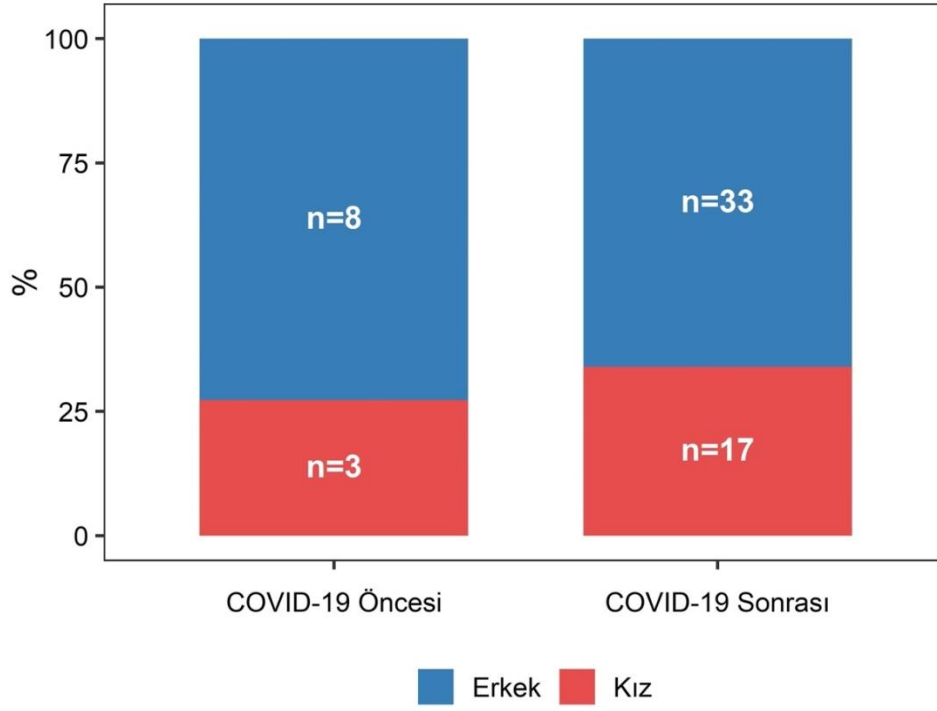
Hastaların başvuru anı vitallerinde, COVID-19 öncesi kalp tepe atımı $110,5\pm29,4$ /dk (medyan 99/dk), solunum sayısı $28,1\pm12,5$ /dk (medyan 22/dk), sistolik kan basıncı $108,2\pm12,1$ mmHg (minimum 85 mmHg-maksimum 130 mmHg) iken COVID-19 sonrası sırasıyla $118,2\pm29,4$ /dk (medyan 110/dk), $29,0\pm12,8$ /dk (medyan 24/dk), $101,8\pm17,6$ mmHg (minimum 62 mmHg-maksimum 140 mmHg) saptandı. Gruplar arasında kalp tepe atımı, solunum sayısı ve sistolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(sırasıyla p=0,324, p=0,630, p=0,258). COVID-19 öncesi hastaların diastolik kan basıncı $66,0\pm7,5$ mmHg (minimum 50 mmHg-maksimum 80 mmHg), COVID-19 sonrası hastaların $58,3\pm12,3$ mmHg (minimum 33 mmHg-maksimum 85 mmHg) saptandı. COVID-19 sonrası hastaların diastolik kan basıncı, COVID-19 öncesi hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır(p=0,013). Hastaların COVID-19 öncesi vücut ısı $36,5\pm0,3$ derece (medyan 36,5), COVID-19 sonrası ise $37,0\pm0,9$ derece (medyan 36,7) ölçülmüştür. COVID-19 sonrası hastaların vücut ısı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır(p=0,043).

Septik şok tanısıyla yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, COVID-19 sonrası daha çok hastada olduğu için başvuru anı vitallerinde kalp tepe atımı, solunum sayısı, vücut ısısı daha yüksek, sistolik ve diastolik kan basıncı daha düşük saptanmıştır. Hastaların septik şok tanı kriterleriyle başvuru anı vital bulguları koreledir.

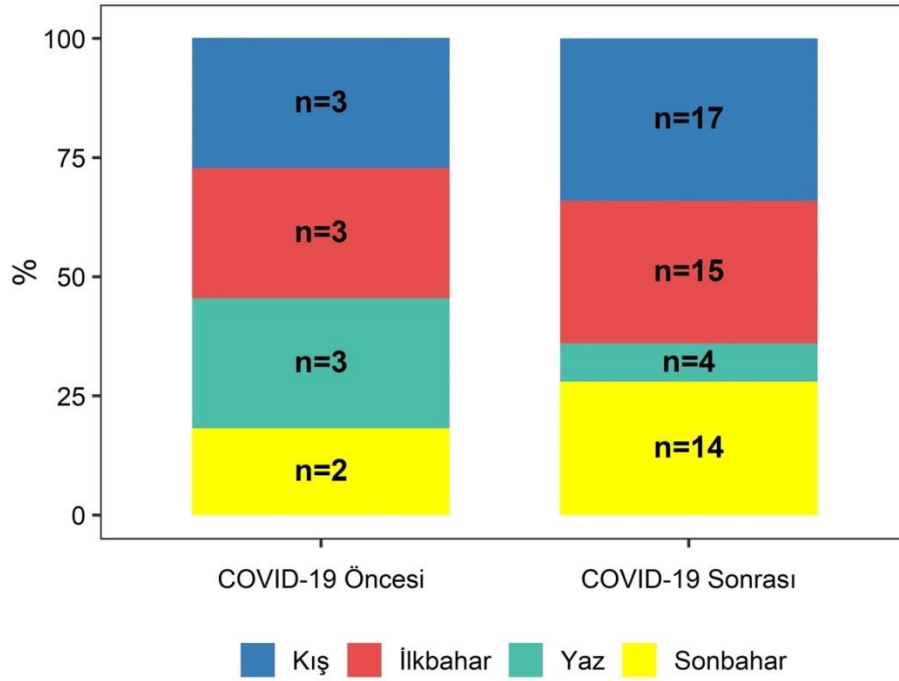
Mevsimsel dağılıma bakıldığında COVID-19 öncesi hastaların %18,2'sinin (n=2) sonbahar, %27,3'ünün (n=3) kış, %27,3'ünün (n=3) ilkbahar, %27,3'ünün (n=3) yaz mevsiminde, COVID-19 sonrası hastaların %28'inin (n=14) sonbahar, %34'ünün (n=17) kış, %30'unun (n=15) ilkbahar, %8'inin (n=4) yaz mevsiminde miyokardit tanısı aldığı saptandı. COVID-19 öncesi miyokardit tanılı hastaların tanı aldığı mevsim dağılımında fark yokken, COVID-19 sonrası hastalar yaz dışındaki mevsimlerde daha ağırlıklı olarak tanı almıştır. Yaz mevsiminde açık alanlarda bulunduğumuz için SARS-CoV2'nin insanlar arasındaki yayılımının azalmasına bağlı COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı yaz hariç diğer mevsimlerde daha çok görülmüştür.

Tablo 9. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların demografik özellikleri, antropometrik verileri ve başvuru anı vital bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler		Miyokardit		p
		COVID-19 Öncesi n=11 (%18)	COVID-19 Sonrası n=50 (%82)	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet (erkek/kız)		8 (72,7) / 3 (27,3)	33 (66,0) / 17 (34,0)	1,000 ¹
Tanı aldığı mevsim	Sonbahar	2 (18,2)	14 (28,0)	,377 ¹
	Kış	3 (27,3)	17 (34,0)	
	İlkbahar	3 (27,3)	15 (30,0)	
	Yaz	3 (27,3)	4 (8,0)	
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	p
Tanı yaşı (yıl)		9,8±6,6	11,1±5,4	0,814 ²
Vücut ağırlığı (kg)		41,2±28,9	47,0±24,9	0,502 ³
Boy (cm)		134,5±42,5	145,0±36,5	0,639 ²
VKİ (kg/m ²)		18,6±4,6	19,9±4,8	0,555 ²
Kalp tepe atımı (/dk)		110,5±29,4	118,2±29,4	0,324 ²
Solunum sayısı (/dk)		28,1±12,5	29,0±12,8	0,630 ²
Sistolik kan basıncı (mmHg)		108,2±12,1	101,8±17,6	0,258 ³
Diastolik kan basıncı (mmHg)		66,0±7,5	58,3±12,3	0,013³
Vücut ısısı (°C)		36,5±0,3	37,0±0,9	0,043¹
1) Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. 2) Mann-Whitney U testi uygulandı. 3) Bağımsız örneklem t-testi uygulandı.				



Şekil 10. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların cinsiyet dağılımı



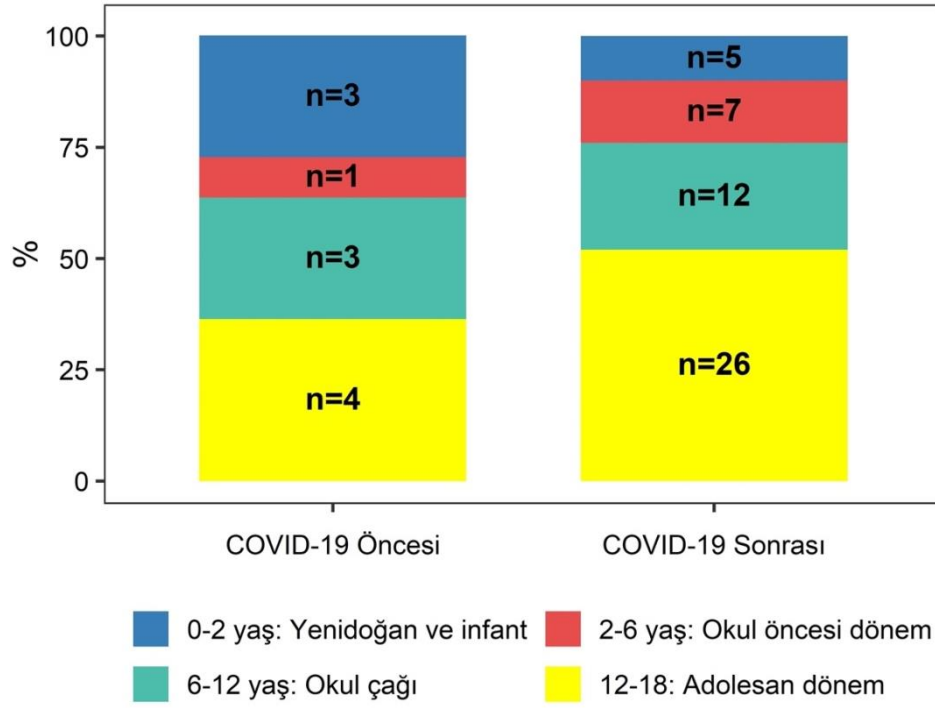
Şekil 11. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların tanı mevsimlerine göre dağılımı

Tablo 10’da COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı karşılaştırılmıştır. COVID-19 öncesi 3 hasta (%27,3) 0 - 2 yaş aralığında (yenidoğan ve infantil dönem), 1 hasta (%9,1) 2 - 6 yaş aralığında (okul öncesi dönem), 3 hasta (%27,3) 6 - 12 yaş aralığında (okul çağı), 4 hasta (%36,4) 12 - 18 yaş aralığında (adolesan dönem) idi. COVID-19 sonrası 5 hasta (%10) 0 - 2 yaş aralığında (yenidoğan ve infantil dönem), 7 hasta (%14) 2 - 6 yaş aralığında (okul öncesi dönem), 12 hasta (%24) 6 - 12 yaş aralığında (okul çağı), 26 hasta (%52) 12 - 18 yaş aralığında (adolesan dönem) idi. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yarısından fazlasının 6 yaş üstünde olduğu saptandı. Özellikle COVID-19 sonrası grupta hastaların yarısından fazlasının 12 yaş üzerinde olduğu dikkati çekmekteydi. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yaş grubu dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,442$).

Tablo 10. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Miyokardit (n=61)		p
	COVID-19 Öncesi n=11	COVID-19 Sonrası n=50	
	n(%)	n(%)	
0-2 yaş: yenidoğan ve infant dönem	3 (27,3)	5 (10)	0,442
2-6 yaş: okul öncesi dönem	1 (9,1)	7 (14)	
6-12 yaş: okul çağı	3 (27,3)	12 (24)	
12-18 yaş: adolesan dönem	4 (36,4)	26 (52)	

Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.



Şekil 12. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 11’de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı öncesi hastalıkları karşılaştırılmıştır. Hastalar COVID-19 hastalığı için risk faktörü kabul edilen komorbid hastalıklar açısından sorgulanmıştır. COVID-19 öncesi hastaların 10’unda (%90,9), COVID-19 sonrası 40’ında (%80) tanı öncesi hastalık yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların COVID-19 öncesi 1’inde (%9,1) üriner sistem hastalığı (nefrolitiazis) varken COVID-19 sonrası 1’inde (%2) otoimmün hastalık (hashimoto hastalığı), 2’sinde (%4) nörometabolik hastalık (epilepsi), 4’ünde (%8) solunum yolu hastalığı (alerjik astım, alerjik sinüzit), 2’sinde (%4) kardiyovasküler hastalık (ALCAPA, HKMP) ve 1’inde (%2) üriner sistem hastalığı (hidronefroz) mevcuttu. COVID-19 öncesi ve sonrası grupların tanı öncesi hastalıklarının dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,670$).

Tablo 11. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı öncesi hastalıklarının karşılaştırılması

Tanı öncesi hastalık	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n(%)	n (%)	
Otoimmün hastalık	0 (0)	1 (2,0)	0,670
Nörometabolik hastalık	0 (0)	2 (4,0)	
Solunum yolu hastalığı	0 (0)	4 (8,0)	
Kardiyovasküler hastalık	0 (0)	2 (4,0)	
Üriner sistem hastalığı	1 (9,1)	1 (2,0)	

Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.

Tablo 12’de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların başvuru yakınmalarının dağılımları karşılaştırılmıştır. COVID-19 öncesi hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) (%54,5) ve göğüs ağrısı (%45,5) yakınması oldu. Bu yakınmaları genel durumda belirgin bozulma (%27,3), karın ağrısı (%27,3), ishal (%27,3), bulantı-kusma (%18,2) ve çarpıntı (%18,2) izledi.

Hastalar COVID-19 sonrasında COVID-19 ile ilişkili olabilecek yakınmalar açısından sorgulandı; COVID-19 sonrası en sık karşılaşılan yakınmaların üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) (%54) ve göğüs ağrısı (%56) olduğu saptandı. Bu yakınmaları en çok görülenlerden en aza genel durumda belirgin bozulma (%46), kas-eklem ağrısı (%32), bulantı-kusma (%30), karın ağrısı (%26), ishal (%24), döküntü (%24), öksürük (%20), konjonktival kızarıklık (%18), baş ağrısı (%12), çarpıntı (%8) ve idrar çıkışında azalma (%6) izledi.

Bu karşılaştırmalar sonucunda hastaların en sık hastaneye başvuru yakınmasının COVID-19 öncesi ve sonrası aynı olduğu görüldü. Göğüs ağrısı, bulantı-kusma, öksürük, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, konjonktival kızarıklık, idrar çıkışında azalma, döküntü ve genel durumda belirgin bozulma durumu gibi yakınmaların COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. COVID-19 pandemisinin etkisiyle miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım

ihtiyacında artış olması nedeniyle genel durumda belirgin bozulma bu hasta grubunda daha sık görüldü. Kas-eklem ağrısı, konjonktival kızarıklık ve döküntü, COVID-19 ile ilişkili semptomlar arasında olduğu için COVID-19 sonrasındaki hastalarda daha fazla görüldü.

Tablo 12. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların başvuru yakınmaları

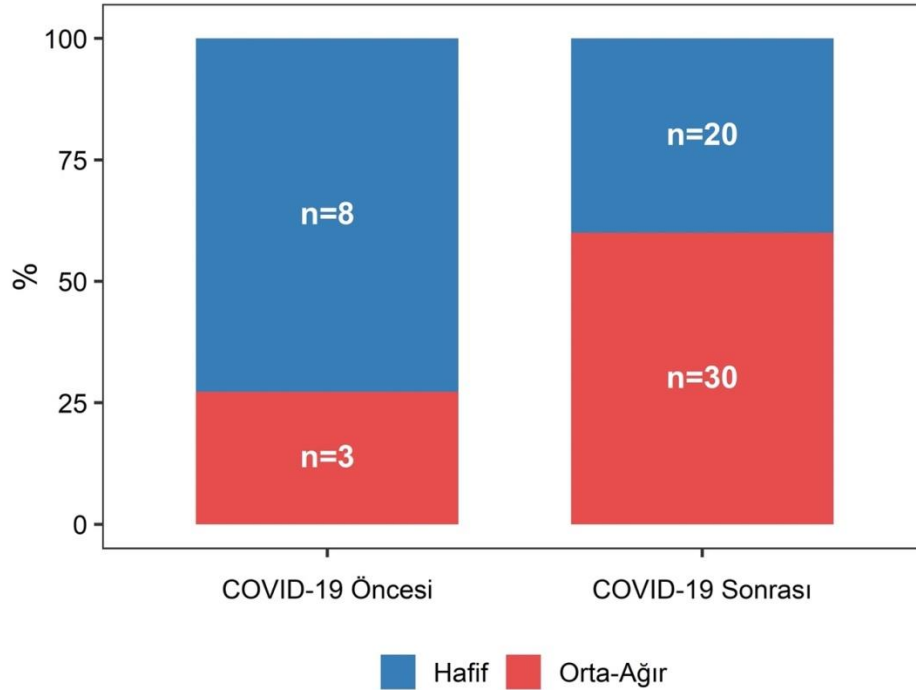
Başvuru Yakınması	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n(%)	n(%)	
Üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri (boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapşırık)	6 (54,5)	27 (54,0)	0,974 ¹
Göğüs ağrısı	5 (45,5)	28 (56,0)	0,525 ¹
Çarpıntı	2 (18,2)	4 (8,0)	0,294 ²
Genel durumda belirgin bozulma	3 (27,3)	23 (46,0)	0,325 ²
Bulantı-kusma	2 (18,2)	15 (30,0)	0,712 ²
Karın ağrısı	3 (27,3)	13 (26,0)	1,000 ²
İshal	3 (27,3)	12 (24,0)	1,000 ²
Öksürük	0 (0)	10 (20,0)	0,184 ²
Baş ağrısı	0 (0)	6 (12,0)	0,580 ²
Kas-eklem ağrısı	0 (0)	16 (32,0)	0,052 ²
Konjonktival kızarıklık	0 (0)	9 (18,0)	0,191 ²
İdrar çıkışında azalma	0 (0)	3 (6,0)	1,000 ²
Döküntü	0 (0)	12 (24,0)	0,101 ²
1) Pearson ki-kare testi uygulandı. 2) Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.			

Tablo 13’de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddeti değerlendirilmiştir. Hastalar klinik, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçlarına göre tanımlanan COVID-19 tanı kriterleri öncülüğünde asemptomatik enfeksiyon, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak gruplandırılmıştır. Bizim çalışmamızda tanı kriterlerindeki asemptomatik enfeksiyon, hafif ve orta grup hafif hastalık şiddeti, şiddetli ve kritik grup orta-ağır hastalık şiddeti olarak tanımlandı. Orta-ağır grupta hipoksemiye bağlı solunum yetmezliği, ARDS, sepsis, septik şok gelişen ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar yer aldı.

COVID-19 öncesi hastaların %72,7'sinin (n=8) hastalık şiddetinin hafif, %27,3'ünün (n=3) orta-ağır olduğu, COVID-19 sonrası hastaların %40'ının (n=20) hastalık şiddetinin hafif, %60'ının (n=30) orta-ağır olduğu gözlemlendi. COVID-19 öncesi ve sonrası hastalarda hafif ve orta-ağır hastalık şiddeti arasında anlamlı fark saptanmıştır(p=0,049). Sonuçta COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı alan hastaların kliniğinin daha ağır seyrettiği gözlemlendi.

Tablo 13. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Hastalık şiddeti	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n(%)	n(%)	
Hafif	8 (72,7)	20 (40)	0,049
Orta-ağır	3 (27,3)	30 (60)	
Pearson ki-kare testi uygulandı.			



Şekil 13. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanılı hastaların hastalık şiddeti

Tablo 14’de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastanede yatış süresi ve yoğun bakım yatış oranları değerlendirildi. Hastanede yatış süresi, COVID-19 öncesi ortalama 8 gün (minimum 4 gün- maksimum 40 gün) iken COVID-19 sonrası ortalama 10 gün (minimum 1 gün-maksimum 55 gün) idi. Hastaların hastane yatış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0,172$).

Miyokardit tanısı alan hastaların, COVID-19 öncesi %9,1’inde ($n=1$), COVID-19 sonrası %48’inde ($n=24$) yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış oranları arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır($p=0,020$). Böylece COVID-19 pandemisi nedeniyle yoğun bakım ihtiyacında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir.

Hastaların yoğun bakım yatış süresi, COVID-19 öncesi yoğun bakıma yatan 1 hastanın 10 gün, COVID-19 sonrası 5 gün (minimum 1 gün-maksimum 51 gün) idi. Hastaların yoğun bakım yatış sürelerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0,163$).

Tablo 14. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastane yatış süresi ve yoğun bakım ünitesi ihtiyacının değerlendirilmesi

Değişkenler	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi ($n=11$)	COVID-19 Sonrası ($n=50$)	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Hastane yatış süresi (gün)	8 (4-40)	10 (1-55)	0,172 ¹
Yoğun bakım ihtiyacı, n(%)	1 (9,1)	24 (48)	0,020 ²
1) Mann-Whitney U testi uygulandı. 2) Fisher’in kesin olasılık testi uygulandı.			

Tablo 15’de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. COVID-19 sonrası hastaların lökosit sayısı, CRP ve ESH değerleri COVID-19 öncesi hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p=0,013$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). Lenfosit sayısı ise, COVID-19

sonrası hastalarda COVID-19 öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır(p=0,022). Troponin-T, pro-BNP, CK ve CK-MB değerleri COVID-19 sonrası hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir(sırasıyla p=0,739, p=0,083, p=0,599 ve p=0,561). Sonuçlar COVID-19'un hastaların laboratuvar değerleri üzerindeki etkisiyle korele çıkmıştır. Troponin-T yüksekliği, miyokardit tanı kriterlerinden biri olduğu için COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastalar arasında çok farklılık görülmemiştir.

Tablo 15. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların laboratuvar verileri

Laboratuvar Verileri	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Lökosit sayısı (10 ³ /μL)	11321,8±6388,9	17551,6±9253,0	0,013
Lenfosit sayısı (10 ³ /μL)	1898,2±777,2	1374,0±1021,0	0,022
CRP (mg/dl)	2,2±2,5	13,1±10,3	<0,0001
ESH (mm/saat)	11,1±7,7	57,2±45,9	<0,0001
Troponin T (ng/L)	254,6±131,9	295,1±394,9	0,739
Pro-BNP (ng/L)	11796,6±22544,7	14595,6±18865,9	0,083
CK (IU/L)	179,4±101,6	1504,6±6157,3	0,599
CK-MB (μg/L)	12,3±7,2	40,6±98,7	0,561
Mann-Whitney U testi uygulandı. CRP: C Reaktif protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı Pro-BNP : Brain Natriüretik Peptit CK : Kreatin Kinaz CK-MB: Kreatin Kinaz Myoglobin Band			

COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda enfeksiyöz etkenlere yönelik solunum virüs paneli, viral seroloji, SARS-CoV-2 PCR, anti-SARS-CoV-2

antikorları, burun sürüntüsü, idrar toksikoloji, kültür antibiyogram tanı testleri yapılmıştır. COVID-19 öncesi ve sonrası tanı testlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır.

COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan 3 (%27,3) hastada, COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan 4 (%8) hastada solunum virüs panelinde etken üremiştir. COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların 1'inde rhinovirus (%33,3), 1'inde adenovirüs (%33,3) ve 1'inde coronavirüs 229e/nl (%33,3) saptanırken, 8'inde (%72,7) etken üremedi. COVID-19 sonrası grupta hastaların 2'sinde rhinovirus (%50), 1'inde coronavirüs 229e/nl (%25,0) ve 1'inde influenza virüs tip B (%25,0) saptanırken, 46'sında (%92) etken üremedi. COVID-19 öncesi ve sonrası solunum virüs panelinde tespit edilen etken dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,103$).

Burun sürüntüsü alınan COVID-19 öncesi hastaların sadece 1'inde Staphylococcus aureus (%9,0) saptanmıştır. COVID-19 sonrası hastalarda ise etken saptanmamıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,180$).

Viral seroloji testi, COVID-19 öncesi ve sonrası tüm hastalarda negatif saptandığı için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Kültür antibiyogram sonuçları değerlendirildiğinde COVID-19 öncesi ve sonrası hastalarda etken üremediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Acil servis başvurusunda miyokardit tanısı alan şüpheli hastalardan miyokardit etiyojisi için idrar toksikoloji gönderilmiştir. İdrar toksikoloji testi, COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda negatif saptandığı için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 16'da COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKG bulguları karşılaştırılmıştır. EKG bulgularına bakıldığında COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların %54,5'inde ($n=6$) normal EKG bulguları, %36,4'ünde ($n=4$) ST-T değişikliği, %9,1'inde ($n=1$) aritmi saptanırken, COVID-19 sonrası hastaların %26'sında ($n=13$) normal EKG bulguları, %28'inde ($n=14$) ST-T değişikliği, %10'unda ($n=5$) voltaj düşüklüğü, %36'sında ($n=18$) aritmi saptandı. COVID-19 öncesi grupta, EKG'de voltaj düşüklüğü saptanan hasta yoktu. Her iki hasta grubu arasında EKG bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,134$). COVID-19 öncesi hastaların yarısından fazlasının EKG'si normal iken, COVID-19 sonrası hastaların yarısından fazlasının EKG sinde bir patoloji olduğu dikkat çekmektedir.

Tablo 16. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKG bulgularının karşılaştırılması

EKG bulgusu	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n(%)	n(%)	
Normal EKG	6 (54,5)	13 (26,0)	0,134
ST-T değişikliği	4 (36,4)	14 (28,0)	
Voltaj düşüklüğü	0 (0)	5 (10,0)	
Aritmi	1 (9,1)	18 (36,0)	
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.			

Tablo 17’de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKO bulguları karşılaştırılmıştır. COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların tanı anı EKO incelemesinde %27,3’ü (n=3) normal, %36,4’ünde (n=4) kapak yetmezliği olduğu izlendi. Bu hastaların EKO’sunda görülen kapak yetmezlikleri, %9,1’inde (n=1) aort yetmezliği, %27,3’ünde (n=3) mitral yetmezlik ve %18,2’sinde (n=2) triküspit yetmezlik şeklindeydi. Hastaların EKO’sunda perikardiyal efüzyon, kardiak tamponad ve koroner arter tutulumu görülmedi.

COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı anı EKO incelemesinde %20’si (n=10) normal, %54’ünde (n=27) kapak yetmezliği olduğu izlendi. Bu hastaların EKO’sunda görülen kapak yetmezlikleri, %8’inde (n=4) aort yetmezliği, %2’sinde (n=1) pulmoner yetmezlik, %48’ünde (n=24) mitral yetmezlik, %26’sında (n=13) triküspit yetmezlik ve %4’ünde (n=2) mitral valv prolapsusu şeklindeydi. Ayrıca hastaların %28’inde (n=14) perikardiyal efüzyon, %4’ünde (n=2) koroner arter tutulumu görüldü. Kardiak tamponad görülmedi. Hasta grupları arasında kapak yetmezliği varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,289). Ayrıca COVID-19 öncesi ve sonrası grup karşılaştırmalarında, aort, pulmoner, mitral ve triküspit yetmezlik ve mitral valv prolapsusunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Perikardiyal efüzyon, COVID-19 öncesi saptanmazken COVID-19 sonrasında artış göstermiş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,054). COVID-19 sonrası hastalarda EKO’daki perikardiyal efüzyon 6,3±3,8 mm (minimum 2 mm- maksimum 18 mm) şeklindeydi. Kardiak tamponad, COVID-19 öncesi ve sonrası iki grupta da

saptanmamıştır. Koroner arter tutulumu, COVID-19 sonrası grupta sadece 2 hastada (%4) görülmüştür ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır($p=1,000$).

COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı anında ve taburculuktan 3 ay sonraki kontrolde bakılan EKO LVEF değerleri karşılaştırılmıştır. COVID-19 öncesi grupta tanı anı LVEF $\%55,3\pm20,7$ iken COVID-19 sonrası grupta $\%56,5\pm17,3$ şeklindeydi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p=0,992$). 3 ay sonraki kontrolde bakılan LVEF, COVID-19 öncesi $\%64,7\pm12,0$ iken COVID-19 sonrası $\%64,8\pm12,4$ şeklindeydi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p=0,571$). Ancak COVID-19 öncesi ve sonrası her iki grupta da tedavi sonrası kontrol EKO'sunda LVEF'de düzelme olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi($p<0,0001$).

Tablo 17. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKO bulgularının karşılaştırılması

EKO Bulgusu	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n(%)	n(%)	
Normal EKO	3 (27,3)	10 (20,0)	0,687 ²
Kapak yetmezliği varlığı	4 (36,4)	27 (54,0)	0,289 ¹
Aort yetmezliği	1 (9,1)	4 (8,0)	1,000 ²
Pulmoner yetmezlik	0 (0)	1 (2,0)	1,000 ²
Mitral yetmezlik	3 (27,3)	24 (48,0)	0,317 ²
Triküspit yetmezlik	2 (18,2)	13 (26,0)	0,716 ²
Mitral valv prolapsusu	0 (0)	2 (4,0)	1,000 ²
Perikardiyal efüzyon	0 (0)	14 (28)	0,054 ²
Kardiak tamponad	0 (0)	0 (0)	-
Koroner arter tutulumu	0 (0)	2 (4,0)	1,000 ²
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
LVEF (tanı anı) (%)	55,3 $\pm$ 20,7	56,5 $\pm$ 17,3	<0,0001 ³
LVEF (3 ay sonra kontrol) (%)	64,7 $\pm$ 12,0	64,8 $\pm$ 12,4	
1) Pearson ki-kare testi 2) Fisher'in kesin olasılık testi 3) Mann-Whitney U testi uygulandı. LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu			

COVID-19 öncesi ve sonrası kardiyak MRG çekilen hastaların görüntüleme sonuçları karşılaştırılmıştır. Kardiyak MRG, COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan 2 hastaya (%18,2), COVID-19 sonrasında 27 hastaya (%54) çekilmiştir. COVID-19 sonrasında kardiyak MRG çekilen hastalar anlamlı olarak fazla saptanmıştır($p=0,031$). Miyokardit tanısı alan her hastadan kardiyak MRG istenmiş olup hasta uyumsuzluğu nedeniyle kardiyak MRG çekilen hasta sayısı düşük saptanmıştır. Kardiyak MRG sonuçları değerlendirildiğinde, COVID-19 öncesinde 1 hastanın (%50), COVID-19 sonrasında 12 hastanın (%44,4) kardiyak MRG'si normal sonuçlanmıştır. Her iki grup arasında normal kardiyak MRG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır($p=1,000$).

COVID-19 öncesinde kardiyak MRG çekilen 1 hastada (%50) miyokardiyal tutulum saptanmışken, COVID-19 sonrasında 9 hastada (%33,3) miyokardiyal tutulum saptanmıştır. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardiyal tutulumda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır($p=1,000$).

Kardiyak MRG'de, COVID-19 öncesinde EF düşüklüğü olan hasta yokken, COVID-19 sonrasında 4 hastada (%14,8) EF düşüklüğü vardır. Her iki grup arasında EF düşüklüğünde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır($p=1,000$).

Sonuçta COVID-19 öncesi ve sonrası hastaların normal kardiyak MRG sonucu, miyokardiyal tutulumu ve EF düşüklüğü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır($p=1,000$).

Tablo 18'de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların prognozu değerlendirilmiştir. COVID-19 öncesi 3 hastada (%27,3) kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon gelişti. COVID-19 öncesi hastalarda kardiyojenik şok, septik şok, ARDS ve çoklu organ tutulumu görülmedi. COVID-19 sonrası 2 hastada (%4) kardiyojenik şok, 14 hastada (%28) septik şok, 2 hastada (%4) kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon, 2 hastada (%4) ARDS, 27 hastada (%54) çoklu organ tutulumu gelişti. COVID-19 sonrası hastalarda kardiyojenik şok ve ARDS gelişme oranı yüksek olsa da istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştır($p=1,000$). Ancak, septik şok, kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon ve çoklu organ tutulumu COVID-19 sonrasında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p=0,046$, $p=0,037$, $p<0,001$). COVID-19 sonrası hastalarda daha çok komplikasyon görüldüğü dikkati çekmektedir. COVID-19 öncesi ve sonrası ölen hasta olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 18. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların prognozunun değerlendirilmesi

Prognoz Değerlendirmesi	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n (%)	n(%)	
Kardiyojenik şok	0 (0)	2 (4,0)	1,000
Septik şok	0 (0)	14 (28,0)	0,046
Kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon	3 (27,3)	2 (4,0)	0,037
ARDS	0 (0)	2 (4,0)	1,000
Çoklu organ tutulumu	0 (0)	27 (54,0)	<0,001
Eksitus	0 (0)	0 (0)	-
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. ARDS: Akut respiratuar distres sendromu			

Tablo 19’da COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların dağılımları karşılaştırılmıştır. COVID-19 öncesi hastaların %90,9’una İVİG, %90,9’una NSAİİ, %100’üne ASA, %18,2’sine clexane, %36,4’üne steroid tedavisi verilmiştir. COVID-19 sonrası hastaların %88’ine İVİG, %32’sine NSAİİ, %92’sine ASA, %64’üne clexane, %74’üne steroid, %6’sına anakinra tedavisi verilmiştir. COVID-19 öncesi İVİG verilen tedaviye dirençli hastaların %30’una, COVID-19 sonrası %61,4’üne 2. kez İVİG verilmiştir. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,089).

COVID-19 öncesi hastalarda NSAİİ kullanımı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır(p<0,0001) COVID-19’da NSAİİ önerilmediği için COVID-19 sonrası kullanımı azalmıştır. COVID-19 sonrası hastalarda ise clexane ve steroid kullanımı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır(sırasıyla p=0,008, p=0,030). Anakinra kullanımı COVID-19 sonrasında miyokardit tanısı alan hastalarda tercih edilmiştir.

Tablo 19. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırılması

Tedaviler	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n(%)	n (%)	
İViG	10 (90,9)	44 (88,0)	1,000
İViG 2. Kez verilmesi	3/10 (30,0)	27/44 (61,4)	0,089
NSAİİ	10 (90,9)	16 (32,0)	<0,0001
ASA	11 (100)	46 (92,0)	1,000
Clexane	2 (18,2)	32 (64,0)	0,008
Steroid	4 (36,4)	37 (74,0)	0,030
Anakinra	0 (0)	3 (6,0)	1,000
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. İViG: İntravenöz immunglobülin NSAİİ: Non-steroid antiinflatuar ilaç ASA: Asetilsalisilik asit			

Tablo 20’de COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım yatışındaki tedavi uygulamaları karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım yatışında COVID-19 öncesi 1 hasta (%9,1) 8 gün pozitif inotrop desteği almıştır. COVID-19 sonrası 21 hasta (%42) pozitif inotrop desteği almıştır. COVID-19 sonrasında pozitif inotrop desteği ihtiyacında anlamlı artış saptanmıştır(p=0,045). COVID-19 sonrası hastalar ortalama 3 gün (minimum 1 gün-maksimum 17 gün) pozitif inotrop desteği almıştır.

COVID-19 öncesinde plazmaferez, CRRT ve ECMO alan hasta olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. COVID-19 sonrasında 2 hasta (%4) plazmaferez, 1 hasta (%2) CRRT almıştır. ECMO alan hasta olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. COVID-19 sonrası plazmaferez ve CRRT alan hastalarda artış olsa da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır(sırasıyla p=1,000, p=1,000).

COVID-19 öncesi oksijen desteği ihtiyacı olmazken 1 hastada (%9,1) noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. COVID-19 sonrası izlemde 7 hastanın nazal oksijen

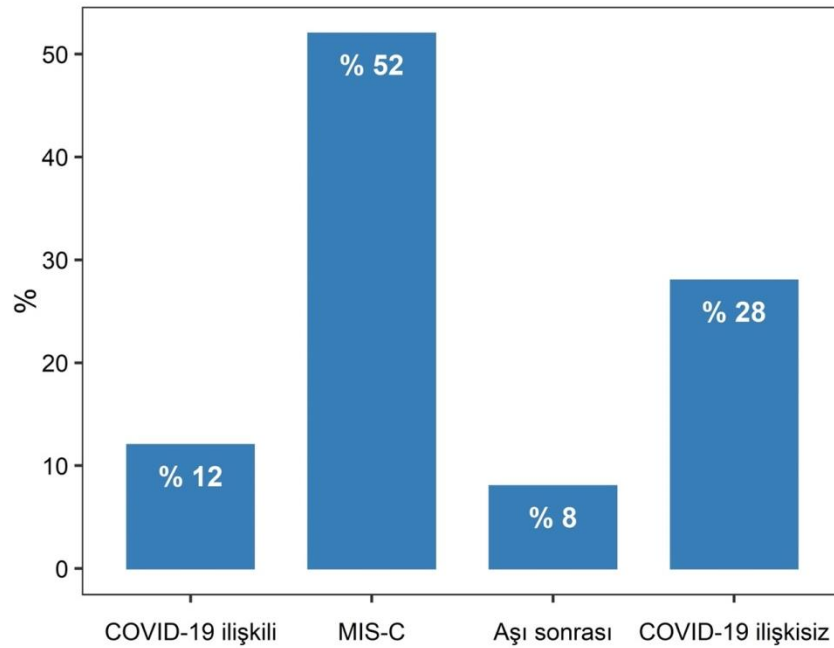
desteği (%14) ihtiyacı olurken mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 13 hastanın 8'inin (%16) non-invaziv mekanik ventilasyon, 5'inin (%10) entübasyon ihtiyacı olmuştur. COVID-19 sonrası hastaların nazal oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacında artış gözlemlenmiş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,332$, $p=0,430$). COVID-19 sonrası izlemde entübe olan hastaların, ortalama 4 gün (minimum 4 gün- maksimum 42 gün) invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi COVID-19 sonrasında elde edildiği için herhangi bir istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 20. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım yatışındaki tedavi uygulamalarının karşılaştırılması

Tedavi Uygulamaları	Miyokardit		p
	COVID-19 Öncesi (n=11)	COVID-19 Sonrası (n=50)	
	n(%)	n(%)	
Pozitif inotrop desteği	1 (9,1)	21 (42,0)	0,045¹
Plazmaferez	0 (0)	2 (4,0)	1,000 ¹
CRRT	0 (0)	1 (2,0)	1,000 ¹
ECMO	0 (0)	0 (0)	-
Nazal oksijen desteği	0 (0)	7 (14,0)	0,332 ¹
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	1 (9,1)	13 (26)	0,430 ¹
Noninvaziv mekanik ventilasyon	1 (9,1)	8 (16,0)	1,000 ¹
İnvaziv mekanik ventilasyon	0 (0)	5 (10,0)	0,574 ¹
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	-	4 (4-42)	-
Pozitif inotrop süresi (gün)	8	3 (1-17)	-
1) Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. 2) Mann-Whitney U testi uygulandı. CRRT: Sürekli renal replasman tedavisi ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu			

Şekil 27'de, COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların etiyolojilerine göre dağılımları gösterilmektedir. COVID-19 pandemisi sürecinde 6 hasta (%12) COVID-19 ilişkili, 26 hasta (%52) MIS-C tanılı, 4 hasta (%8) aşı sonrası, 14 hasta COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı almıştır. Bu dağılımda miyokardit tanısı alan MIS-C (%52) hastaları

çoğunluktadır. Burdan sonra COVID-19 pandemisi süresince miyokardit tanısı alan hastaların bu 4 etiyolojisi arasında karşılaştırma yapılmıştır.



Şekil 14. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta grupları

Tablo 21’de COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların etiyolojisine göre sosyodemografik özellikleri, antropometrik verileri ve tanı anı vital bulgularının karşılaştırılması yapılmıştır.

Hastaların sosyodemografik dağılımını COVID-19 ilişkili grupta, 4 (%66,7) erkek ve 2 (%33,3) kız hasta, MIS-C grubunda 13 (%50) erkek ve 13 (%50) kız hasta, aşı sonrası grupta 3 (%75) erkek ve 1 (%25) kız hasta, COVID-19 ilişkisiz grupta 13 (%92,9) erkek ve 1 (%7,1) kız hasta oluşturmaktadır. MIS-C dışında diğer gruplarda miyokardit tanısı alan hastalarda erkek cinsiyet çoğunlukta idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında COVID-19 ilişkisiz grupta erkek cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır($p=0,017$).

Hastaların yaş ortalaması COVID-19 ilişkili grupta 7 yaş (minimum 1 ay- maksimum 14 yaş), MIS-C grubunda 11,5 yaş (minimum 3 yaş- maksimum 17 yaş), aşı sonrası grupta 16,5 yaş (minimum 14 yaş- maksimum 17 yaş), COVID-19 ilişkisiz grupta 15 yaş (minimum 6 ay-maksimum 17 yaş) idi. Gruplar arasında hastaların tanı yaşında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,082$). Gruplar arasında ortalama tanı yaşının, aşı sonrası

ve COVID-19 ilişkisiz grupta daha büyük, COVID-19 ilişkili grupta ise daha küçük olduğu saptanmıştır.

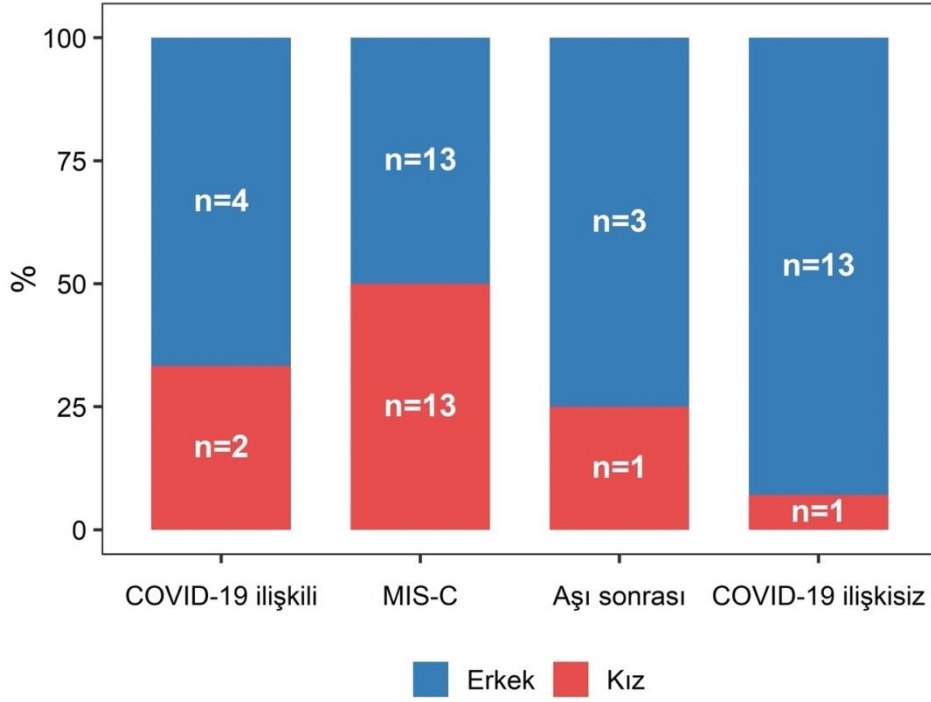
Hastaların antropometrik verileri karşılaştırıldığında aşı sonrası ve COVID-19 ilişkili grupta vücut ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı daha fazla saptanmıştır($p=0,040$). Boy ve VKİ’de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(sırasıyla $p=0,057$, $p=0,111$). Hastaların tanı yaşının antropometrik verileriyle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Hastaların başvuru anı vitallerinde kalp tepe atımı COVID-19 ilişkili grup ve MIS-C grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır($p=0,036$). Sonuç, bu hastaların EKG’sinde saptanan sinüs taşikardisiyle uyumludur. Gruplar arasında tanı anı solunum sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,172$). Hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri, COVID-19 ilişkili grup ve MIS-C grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır(sırasıyla $p=0,006$, $p=0,001$). Bu hasta gruplarında septik şok tablosu nedeniyle hipotansiyon sık gördüğümüz için düşük kan basıncı sonuçlarıyla uyumlu saptanmıştır. Vücut ısı da aynı şekilde COVID-19 ilişkili grup ve MIS-C grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır($p=0,040$).

Mevsimsel dağılıma bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,567$). Ancak COVID-19 yaz dışındaki mevsimlerde daha fazla enfeksiyona yol açtığı için COVID-19 ilişkili, MIS-C tanılı ve aşı sonrası grupta miyokardit tanısının yaz dışındaki mevsimlerde ağırlıkta olduğu dikkat çekmiştir.

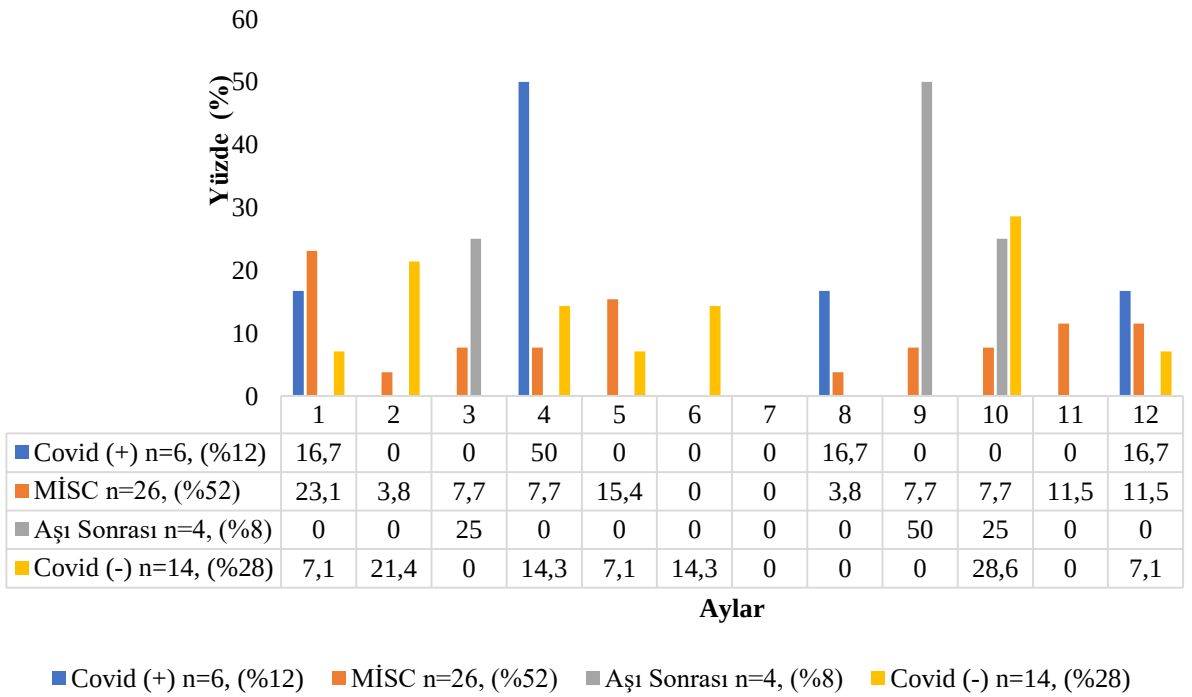
Tablo 21. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların demografik özellikleri, antropometrik verileri ve tanı anı vital bulgularının karşılaştırılması

Kesikli Değişkenler	COVID-19 Sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+) n=6, (%12)	MIS-C n=26, (%52)	Aşı Sonrası n=4, (%8)	COVID-19 (-) n=14, (%28)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet (erkek/kız)	4(66,7)/2(33,3)	13(50)/13(50)	3(75)/1(25)	13(92,9)/1(7,1)	0,017¹
Tanı mevsimi (%)					
Sonbahar	0 (0)	7 (26,9)	3 (75,0)	4 (28,6)	0,567 ¹
Kış	2 (33,3)	10 (38,5)	0 (0)	5 (35,7)	
İlkbahar	3 (50,0)	8 (30,8)	1 (25,0)	3 (21,4)	
Yaz	1 (16,7)	1 (3,8)	0 (0)	2 (14,3)	
Sürekli Değişkenler	Medyan	Medyan	Medyan	Medyan	p
	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	(min-maks)	
Tanı yaşı (yıl)	7 (0,1-14)	11,5 (3-17)	16,5 (14-17)	15 (0,5-17)	0,082 ³
Vücut ağırlığı (kg)	27,8 (3,9-60)	41 (14,6-110)	68 (60-80)	61,5 (6-85)	0,040³
Boy (cm)	107,5 (52-168)	149 (100-175)	175 (160-182)	170,5 (67-182)	0,057 ³
VKİ (kg/m2)	17,5 (14,4-21,3)	18,5 (12,2-40,4)	23,1 (19,9-26,1)	22,4 (13-26,4)	0,111 ³
Kalp tepe atımı (/dk)	129,5 (74-177)	125 (92-167)	86,5 (84-145)	92 (76-161)	0,036³
Solunum sayısı (/dk)	29,5 (22-52)	25,5 (16-60)	20 (18-24)	22 (18-64)	0,172 ³
Sistolik kan basıncı (mmHg)	97 (80-112)	98 (62-117)	115 (100-126)	117,5 (64-140)	0,006²
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	59 (51-79)	53 (33-72)	67,5 (61-71)	67 (45-85)	0,001²
Vücut ısısı (°C)	37 (36,7-38)	36,9 (36-39,7)	36,5 (36-36,9)	36,5 (36,1-37,2)	0,040³
1) Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. 2) ANOVA uygulandı. 3) Kruskal-Wallis testi uygulandı. VKİ: Vücut kitle indeksi					



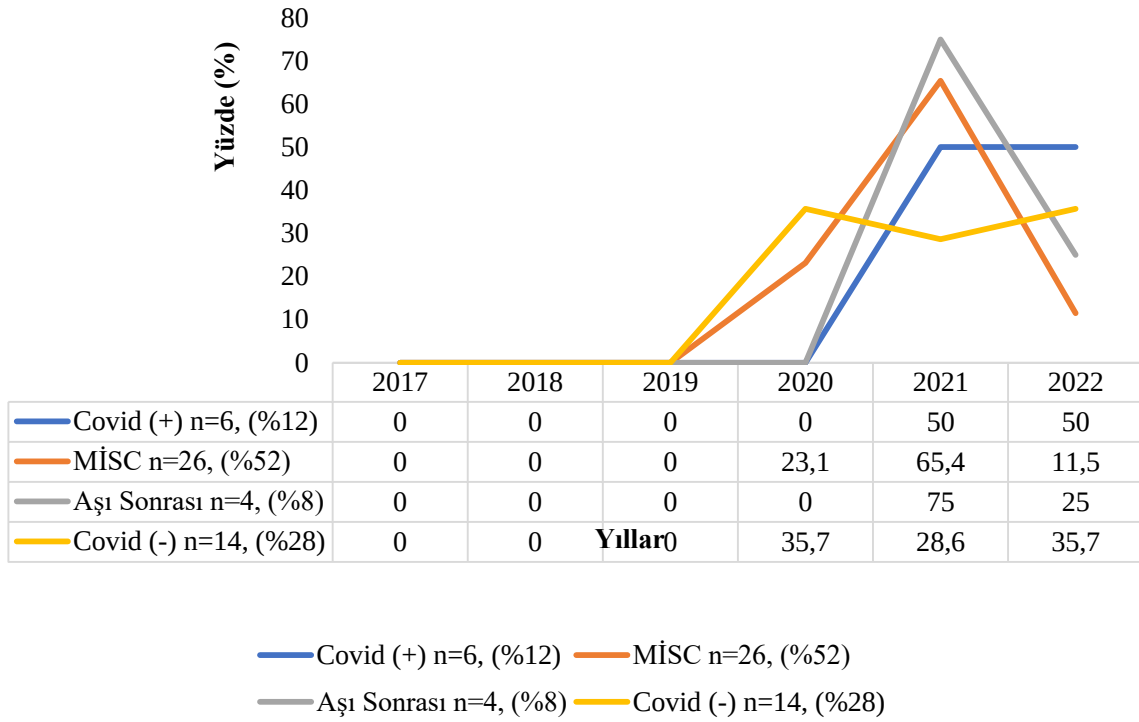
Şekil 15. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının cinsiyet dağılımı

COVID-19 Sonrası Miyokardit Tanılı Grupların Aylara Göre Dağılımı



Şekil 16. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının aylara göre dağılımı

COVID-19 Sonrası Miyokardit Tanılı Grupların Yıllara Göre Dağılımı



Şekil 17. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yıllara göre dağılımı

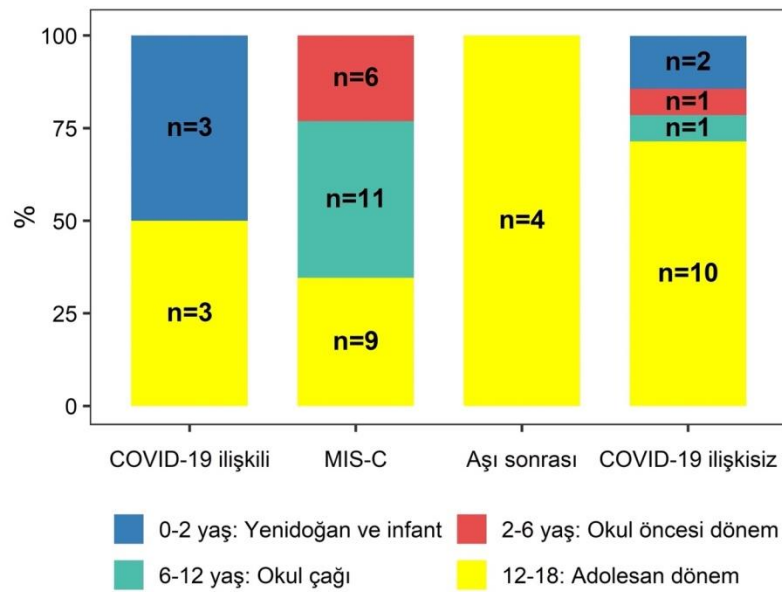
Tablo 22’de COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımları karşılaştırılmıştır. COVID-19 ilişkili 3 hasta (%50) 0 - 2 yaş (yenidoğan ve infantil dönem) ve 3 hasta (%50) 12 - 18 yaş (adolesan dönem) aralığındaydı. MIS-C grubunda 6 hasta (%23,1) 2 - 6 yaş (okul öncesi dönem), 11 hasta (%42,3) 6 - 12 yaş (okul çağı), 9 hasta (%34,6) 12 - 18 yaş (adolesan dönem) aralığındaydı. Aşı sonrası 4 hastanın hepsi (%100) 12 - 18 yaş (adolesan dönem) aralığındaydı. COVID-19 ilişkisiz grupta 2 hasta (%14,4) 0 - 2 yaş (yenidoğan ve infantil dönem), 1 hasta (%7,1) 2 - 6 yaş (okul öncesi dönem), 1 hasta (%7,1) 6 - 12 yaş (okul çağı), 10 hasta (%71,4) 12 - 18 yaş (adolesan dönem) aralığındaydı. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$).

0-2 yaş grubu, COVID-19 ilişkili hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. 2-6 yaş ve 6-12 yaş grubu, MIS-C hastalarında diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. 12-18 yaş grubu, aşı sonrası miyokardit gelişenlerde ve COVID-19 ilişkisiz hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. COVID-19 ilişkili grupta hastaların yaş grubu dağılımı, 0-2 yaş (%50) ve 12-18 yaş (%50) aralığı olarak bimodal dağılım gösterdi. MIS-C grubu hastaların yarısından fazlası 6 yaş üzerindiydi (%76,9). COVID-19 aşısının 12 yaş

üstüne uygulanmasından dolayı aşı sonrası grupta tüm hastalar 12-18 yaş grubundaydı. COVID-19 ilişkisiz grupta hastaların yarısından fazlası 12 yaş üzerindeydi(%71,4). MIS-C, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta miyokardit tanısı alan hastaların yarısından fazlası 6 yaş üzerindeydi.

Tablo 22. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımının karşılaştırılması

Yaş grupları	COVID-19 Sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+) (n=6)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
0-2 yaş: yenidoğan ve infant dönem	3 (50,0)	0 (0)	0 (0)	2 (14,4)	<0,001
2-6 yaş: okul öncesi dönem	0 (0)	6 (23,1)	0 (0)	1 (7,1)	
6-12 yaş: okul çağı	0 (0)	11 (42,3)	0 (0)	1 (7,1)	
12-18 yaş: adolesan dönem	3 (50,0)	9 (34,6)	4 (100)	10 (71,4)	
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.					



Şekil 18. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 23'te COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı öncesi hastalıkları karşılaştırıldı. COVID-19 ilişkili 3 hastada (%50), MIS-C tanılı 24 hastada (%92,3), aşı sonrası 2 hastada (%50) ve COVID-19 ilişkisiz 11 hastada (%80) tanı öncesi hastalık yoktu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların COVID-19 ilişkili grupta 1'inde (%33,3) solunum yolu hastalığı (alerjik astım), 2'sinde (%66,7) kardiyovasküler hastalık (ALCAPA, HKMP) mevcuttu. MIS-C hastalarının 1'inde (%50) nörometabolik hastalık (epilepsi), 1'inde (%50) üriner sistem hastalığı (hidronefroz) mevcuttu. Aşı sonrası grupta tanı öncesi hastalığı olan hastaların 2'sinde (%100) solunum yolu hastalığı (alerjik sinüzit) mevcuttu. COVID-19 ilişkisiz grupta 1'inde (%33,3) otoimmün hastalık (hashimato hastalığı), 1'inde (%33,3) nörometabolik hastalık (epilepsi), 1'inde (%33,3) solunum yolu hastalığı (alerjik sinüzit) mevcuttu. COVID-19 sonrası grupların tanı öncesi hastalıklarının dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0,037).

Tablo 23. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tanı öncesi hastalıklarının karşılaştırılması

Tanı öncesi hastalık	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				P
	COVID-19 (+) (n=6)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Otoimmün hastalık	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0,037
Nörometabolik hastalık	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (33,3)	
Solunum yolu hastalığı	1 (33,3)	0 (0)	2 (100)	1 (33,3)	
Kardiyovasküler hastalık	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Üriner sistem hastalığı	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.					

Tablo 24'te COVID-19 sonrasında miyokardit tanısı alan hastaların başvuru yakınmalarının dağılımları karşılaştırıldı. Hastalar COVID-19 ile ilişkili olabilecek yakınmalar açısından sorgulandı. COVID-19 ilişkili miyokardit tanılı hastalarda en sık üst

solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) (%66,7), göğüs ağrısı (%50), öksürük (%50) ve genel durumda belirgin bozulma (%50) yakınması görüldü. MIS-C hastalarında en sık genel durumda belirgin bozulma (%65,4), kas-eklem ağrısı (%50), döküntü (%46,2), üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) (%46,2) ve konjonktival kızarıklık (%34,6) görüldü. MIS-C hastalarının kliniği ağır seyrettiği ve yoğun bakımda takip ihtiyacı olduğu için en sık genel durumda belirgin bozulmayla başvurdular. Hastaların sık görülen yakınmaları MIS-C tanı kriterlerinde yer almaktadır. Aşı sonrası grupta en sık göğüs ağrısı (%100) yakınması oldu. COVID-19 ilişkisiz grupta ise en sık göğüs ağrısı (%92,9) ve üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) (%71,4) görüldü. Göğüs ağrısı, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$). Genel durumda belirgin bozulma, kas-eklem ağrısı, konjonktival kızarıklık ve döküntü MISC tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p=0,033$, $p=0,017$, $p=0,010$, $p<0,001$).

Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık), çarpıntı, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, öksürük, baş ağrısı, idrar çıkışında azalma yakınmalarının dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 24. COVID-19 pandemisi sürecinde miyokardit tanısı alan hastaların başvuru yakınmaları

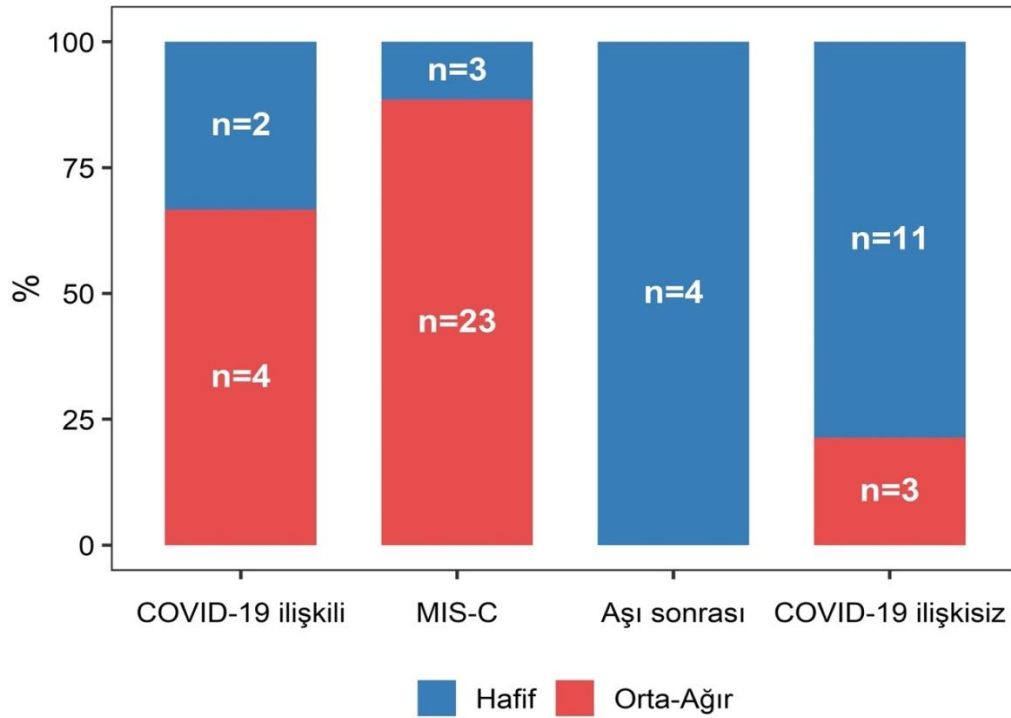
Başvuru yakınması	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+) (n=6)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık)	4 (66,7)	12 (46,2)	1 (25)	10 (71,4)	0,284
Göğüs ağrısı	3 (50)	8 (30,8)	4 (100)	13 (92,9)	<0,001
Genel durumda belirgin bozulma	3 (50)	17 (65,4)	0 (0)	3 (21,4)	0,033
Çarpıntı	0 (0)	3 (11,5)	1 (25)	0 (0)	0,700
Bulantı-kusma	1 (16,7)	8 (30,8)	0 (0)	6 (42,9)	0,505
Karın ağrısı	1 (16,7)	10 (38,5)	0 (0)	2 (14,3)	0,249
İshal	0 (0)	10 (38,5)	0 (0)	2 (14,3)	0,100
Öksürük	3 (50)	4 (15,4)	0 (0)	3 (21,4)	0,149
Baş ağrısı	0 (0)	4 (15,4)	1 (25)	1 (7,1)	0,668
Kas-eklem ağrısı	2 (33,3)	13 (50)	0 (0)	1 (7,1)	0,017
Konjonktival kızarıklık	0 (0)	9 (34,6)	0 (0)	0 (0)	0,010
Döküntü	0 (0)	12 (46,2)	0 (0)	0 (0)	<0,001
İdrar çıkışında azalma	1 (16,7)	1 (3,8)	0 (0)	1 (7,1)	0,373
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.					

Tablo 25'te COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddeti değerlendirildi. COVID-19 ilişkili hastaların %66,7'sinin (n=4), MIS-C hastalarının %88,5'inin (n=23) hastalık şiddeti orta-ağırken, aşı sonrası hastaların hepsinin ve COVID-19 ilişkisiz hastaların %78,6'sının hastalık şiddeti hafifti. COVID-19 ilişkisiz ve aşı sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda hafif hastalık şiddeti istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(p<0,001). COVID-19 ilişkili ve MIS-C hastalarının yarısından fazlasında

hastalık şiddetinin ağır olması COVID-19 pandemisinin miyokardit tanılı hastalarda hastalık şiddetini ağırlaştırdığını göstermektedir.

Tablo 25. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Hastalık şiddeti	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+) (n=6)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hafif	2 (33,3)	3 (11,5)	4 (100)	11 (78,6)	<0,001
Orta-ağır	4 (66,7)	23 (88,5)	0 (0)	3 (21,4)	
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.					



Şekil 19. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastalık şiddeti

Tablo 26’da COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastanede yatış süreleri ve yoğun bakım yatış oranları değerlendirildi. Hastanede yatış süresi, COVID-19 ilişkili grupta ortalama 15 gün (minimum 6 gün-maksimum 38 gün), MIS-C grubunda 11 gün (minimum 5 gün-maksimum 29 gün), aşı sonrası grupta 6 gün (minimum 1 gün-maksimum 7 gün), COVID-19 ilişkisiz grupta 7 gün (minimum 3 gün-maksimum 55 gün) idi. Hastaların hastane yatış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,011$). COVID-19 ilişkili ve MIS-C grubunun hastane yatış süresi, COVID-19 ilişkisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı(sırasıyla $p=0,041$ $p=0,027$).

Yoğun bakım ihtiyacı, COVID-19 ilişkili grupta 4 hastada (%66,7), MIS-C grubunda 18 hastada (%69,2), COVID-19 ilişkisiz grupta 2 hastada (%14,3) oldu. COVID-19 ilişkili grup ile MIS-C grubunda yoğun bakım ihtiyacı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı($p=0,002$). Aşı sonrası grupta miyokardit tanılı hastaların hastalık şiddeti diğer gruplara göre daha hafif seyrettiği için yoğun bakım takibi gerekmedi. Yoğun bakım yatış süresi, COVID-19 ilişkili grupta ortalama 6,5 gün (minimum 6 gün-maksimum 16 gün), MIS-C grubunda 4 gün (minimum 1 gün-maksimum 9 gün), COVID-19 ilişkisiz grupta 27,5 gün (minimum 4 gün-maksimum 51 gün) idi. Gruplar arasında yoğun bakıma yatış sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,181$).

Tablo 26. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların hastane yatış süresi ve yoğun bakım ihtiyacının karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+) (n=6)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Hastane yatış süresi (gün)	15 (6-38)	11 (5-29)	6 (1-7)	7 (3-55)	0,011²
Yoğun bakım ihtiyacı, n(%)	4 (66,7)	18 (69,2)	0 (0)	2 (14,3)	0,002¹
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)		Medyan (min-maks)	p
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	6,5 (6-16)	4 (1-9)	-	27,5 (4-51)	0,181 ²
1) Fisher'in kesin olasılık testi 2) Kruskal-Wallis testi uygulandı.					

Tablo 27’de COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması yapıldı. Lökosit sayısı, COVID-19 ilişkili, MIS-C ve aşı sonrası grupta COVID-19 ilişkisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır($p=0,004$). Lenfosit sayısı ise COVID-19 ilişkili ve MIS-C hastalarında, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır($p<0,001$). Lenfopeni, COVID-19’u destekleyici bir parametre olup istatistikle uyumlu sonuçlandığı görülmüştür. CRP ve sedimentasyon yüksekliği, MIS-C grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Troponin-T, aşı sonrası grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır($p<0,001$). ProBNP, COVID-19 ilişkili grup ile MIS-C grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p=0,002$). CK ve CK-MB, aşı sonrası grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Hasta grupları arasında troponin-T’nin normal referans aralığına dönme süresi en uzun COVID-19 ilişkili grupta ortalama 38 gün (minimum 7-maksimum 60) olarak saptanmıştır. Troponin-T normale dönme süresi, COVID-19 ilişkili grupta diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı uzun bulunmuştur($p=0,003$).

Tablo 27. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Verileri	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+) (n=6)	MİS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Lökosit (10 ³ /µL)	14200 (9540-31810)	18445 (8790-51840)	18275 (13300-31780)	10190 (7070-28590)	0,004
Lenfosit (10 ³ /µL)	900 (530-1260)	775 (270-3200)	1485 (1130-1960)	1955 (870-6050)	<0,001
CRP (mg/dl)	1,96 (0,05-4,56)	19,9 (7,4-35,8)	2,03 (1,27-9,79)	5,1 (0,03-11,80)	<0,001
Sedimentasyon (mm/saat)	10 (3-112)	96 (17-130)	12 (5-15)	15 (11-63)	<0,001
Troponin-T (ng/L)	342,5 (51-795)	40,5 (32-602)	611 (78-691)	310 (57-2090)	<0,001
ProBNP (ng/L)	62655 (863,4-70000)	11042 (1983-35000)	737,2 (133,6-2250)	548,4 (111-35496)	0,002
CK (IU/L)	453 (88-41492)	88,5 (19-1139)	839 (64-1387)	457 (23-15164)	<0,001
CK-MB (µg/L)	17,44 (0,54-552,2)	3,06 (0,81-26,81)	56,77 (4,77-111)	42,50 (2,30-431,10)	<0,001
Troponin T Normale Düşme Süresi (gün)	38 (7-60)	5 (1-66)	7 (5-8)	6 (4-34)	0,003
Kruskal-Wallis analizi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi uygulandı. CRP: C Reaktif protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı Pro-BNP : Brain Natriüretik Peptit CK : Kreatin Kinaz CK-MB: Kreatin Kinaz Myoglobin Band					

Tablo 28’de COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta grupları arasında EKG bulguları karşılaştırılmıştır. EKG bulgularına bakıldığında COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan hastaların %16,7’sinde (n=1), MİS-C grubunun %11,5’inde (n=3), aşı sonrası grubun %25’inde (n=1), COVID-19 ilişkisiz grubun %57,1’inde (n=8) normal EKG bulgusu saptanmıştır. COVID-19 ilişkisiz grupta hastaların yarısından fazlasının EKG’si normaldir. EKG patolojileri, COVID-19 ilişkili grupta ST-T değişikliği %66,7 ve voltaj düşüklüğü %16,7, MİS-C grubunda ST-T değişikliği %19,2, voltaj düşüklüğü %15,4 ve aritmi %53,8,

aşı sonrası grupta ST-T değişikliği %25 ve aritmi %50, COVID-19 ilişkisiz grupta ST-T değişikliği %28,6 ve aritmi %14,3 saptanmıştır. COVID-19 ilişkili grupta, ST-T değişikliği 4 hastada (%66,7) görülürken diğer gruplara göre daha fazla saptanmıştır. Voltaj düşüklüğü, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta görülmemiştir. Aritmi, MIS-C hastalarının 14'ünde (%53,8), aşı sonrası hastaların 2'sinde (%50) saptanmıştır. COVID-19 ilişkili grupta aritmi görülmemiştir. Gruplar arasında EKG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(p=0,005).

Tablo 28. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalarının EKG bulgularının karşılaştırılması

EKG bulgusu	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				P
	COVID-19 (+) (n=6)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal EKG	1 (16,7)	3 (11,5)	1 (25,0)	8 (57,1)	
St-t değişikliği	4 (66,7)	5 (19,2)	1 (25,0)	4 (28,6)	0,005
Voltaj düşüklüğü	1 (16,7)	4 (15,4)	0 (0)	0 (0)	
Aritmi	0 (0)	14 (53,8)	2 (50,0)	2 (14,3)	

Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı.

Tablo 29'da COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKO bulguları karşılaştırılmıştır. COVID-19 ilişkili grupta, normal EKO bulgusu %16,7, kapak yetmezliği %66,7, perikardiyal efüzyon %50 görüldü. Kapak yetmezlikleri içinde en sık mitral yetmezlik %66,7, triküspit yetmezlik %50, aort yetmezliği %33,3 mevcuttu. Kardiyak tamponad, koroner arter tutulumu görülmedi. MIS-C grubunda, normal EKO bulgusu %7,7, kapak yetmezliği %65,4, perikardiyal efüzyon %30,8, koroner arter tutulumu %7,7 görüldü. Kapak yetmezlikleri içinde en sık mitral yetmezlik %61,5, triküspit yetmezlik %26,9, pulmoner yetmezlik %3,8 ve mitral valv prolapsusu %3,8 mevcuttu. Hastalarda kardiyak tamponad görülmedi. Koroner arter tutulumu olan hastalarda koroner arter dilatasyonu mevcuttu. Aşı sonrası grupta normal EKO bulgusu %25, perikardiyal efüzyon %50, LVEF düşüklüğü %50 görüldü. Kapak yetmezliği, kardiyak tamponad ve koroner arter tutulumu görülmedi. COVID-

19 ilişkisiz grupta, normal EKO bulgusu %42,9, kapak yetmezliği %42,9, perikardiyal efüzyon %7,1 görüldü. Kapak yetmezlikleri içinde en sık mitral yetmezlik %28,6, triküspit yetmezlik %21,4, aort yetmezliği %14,3 ve mitral valv prolapsusu %7,1 mevcuttu. Kardiyak tamponad ve koroner arter tutulumu görülmedi.

Hastaların tanı anı EKO incelemesinde, COVID-19 ilişkisiz grupta en yüksek oranda (%42,9) EKO bulgusu normal saptandı. Gruplar arası normal EKO bulgularının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,068$). COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan hastaların %66,7'sinde ($n=4$), MIS-C grubunun %65,4'ünde ($n=17$), COVID-19 ilişkisiz grubun %42,9'unda ($n=6$) kapak yetmezliği saptanmıştır. Aşı sonrası grupta kapak yetmezliği saptanmadı. COVID-19 ilişkili grup ve MIS-C grubunda yüksek oranda kapak yetmezliği görülse de diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,375$).

Aort yetmezliği, COVID-19 ilişkili grupta diğer gruplara göre %33,3 oran ile istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p=0,019$). Mitral yetmezlik, COVID-19 ilişkili ve MIS-C gruplarında diğer gruplara göre yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,112$). Gruplar arasında EKO'da pulmoner yetmezlik, triküspit yetmezlik ve mitral valv prolapsusu görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(sırasıyla $p=1,000$, $p=0,514$, $p=1,000$). Koroner arter tutulumuna bakıldığında, MIS-C grubunda 2 hastada (%7,7) koroner dilatasyon (z skor >2.5) mevcuttu. Perikardiyal efüzyon ve koroner arter tutulumunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(sırasıyla $p=0,077$, $p=0,648$). Hastalarda kardiyak tamponad görülmediği için karşılaştırma yapılamadı. Tanı anı ve 3 ay sonra kontrolde ölçülen LVEF değerleri, gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(sırasıyla $p=0,342$, $p=0,107$). Hasta gruplarının tanı ve kontrol LVEF değişimleri benzer oranda artış göstermemiştir($p=0,113$). MIS-C grubunda tanı ile kontrol LVEF arasında anlamlı artış varken, diğer gruplarda bu artış anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 29. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların EKO bulgularının karşılaştırılması

EKO bulgusu	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p ¹
	COVID-19 (+) (n=6)	MİS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal EKO	1 (16,7)	2 (7,7)	1 (25,0)	6 (42,9)	0,068
Kapak Yetmezliği varlığı	4 (66,7)	17 (65,4)	0 (0)	6 (42,9)	0,375
Aort Yetmezliği	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	0,019
Pulmoner Yetmezlik	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	1,000
Mitral Yetmezlik	4 (66,7)	16 (61,5)	0 (0)	4 (28,6)	0,112
Triküspit Yetmezlik	3 (50)	7 (26,9)	0 (0)	3 (21,4)	0,514
Mitral Valv Prolapsusu	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	1 (7,1)	1,000
Perikardiyal Efüzyon	3 (50)	8 (30,8)	2 (50)	1 (7,1)	0,077
Kardiak Tamponad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Koroner Arter Tutulumu	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0,648
	Medyan (min-maks)				p ²
LVEF (tanı anı) (%)	40 (15-75)	60 (30-76)	59,5 (57-70)	67,5 (15-75)	0,342
LVEF (3 ay sonra kontrol) (%)	53 (20-70)	70 (60-75)	70,5 (63-75)	67,5 (28-77)	0,107
1) Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. 2) Kruskal-Wallis testi uygulandı. LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu					

COVID-19 sonrası kardiyak MRG çekilen hastaların görüntüleme sonuçları karşılaştırılmıştır. Kardiyak MRG, COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan 1 hastaya (%16,7), MİS-C tanılı 16 hastaya (%61,5), aşı sonrası 3 hastaya (%75) ve COVID-19 ilişkisiz 7 hastaya (%50) çekilmiştir.

Kardiyak MRG sonuçları değerlendirildiğinde, COVID-19 ilişkili 1 hastanın (%100), MİS-C tanılı 6 hastanın (%37,5), aşı sonrası 3 hastanın (%100), COVID-19 ilişkisiz 5 hastanın (%71,4) kardiyak MRG'si anormal sonuçlanmıştır. Kardiyak MRG sonuçları, MİS-C hastalarının 10'unda (%62,5) normal saptanmıştır. MİS-C, diğer hasta gruplarına göre en fazla kardiyak MRG sonucu normal olan gruptur. Gruplar arasında normal kardiyak MRG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır(p=0,138).

COVID-19 ilişkili, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan tüm hastaların kardiyak MRG'si miyokardiyal tutulumla uyumludur. MİS-C tanılı hastaların

kardiyak MRG'sinde 3 hastada (%50) EF düşüklüğü varken, 5 hastada (%83,3) perikardiyal efüzyon saptanmıştır. Kardiyak MRG'de, aşı sonrası 1 hastada (%33,3) EF düşüklüğü saptanmıştır.

Tablo 30'da COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların prognozu değerlendirildi. Gruplar arasında kardiyojenik şok sadece COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan 2 hastada (14,3) saptanırken diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,184$).

MIS-C grubunda, septik şok gelişimi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). Kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon, COVID-19 ilişkili 1 hastada (%16,7) ve COVID-19 ilişkisiz 1 hastada (%7,1) saptandı. Diğer gruplarla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,96$). ARDS, sadece COVID-19 ilişkili 2 hastada (%33,3) saptanırken diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu($p=0,014$). MIS-C tanılı grupta tüm hastalarda saptanan çoklu organ tutulumu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p<0,001$). Miyokardit grupları içinde ölen hasta olmadı.

Tablo 30. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların prognozunun değerlendirilmesi

Prognoz Değerlendirmesi	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası	COVID-19 (-)	
	(n=6)		(n=4)	(n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Kardiyojenik şok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	0,184
Septik şok	0 (0)	14 (53,8)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	0,096
ARDS	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,014
Çoklu organ tutulumu	1 (16,7)	26 (100)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Eksitus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. Dilate KMP: Dilate kardiyomiyopati ARDS: Akut respiratuar distres sendromu					

Tablo 31’de COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların dağılımları karşılaştırılmıştır. COVID-19 ilişkili grup, tedavide hastalar İVİG %83,3, ASA %66,7, NSAİİ %16,7, clexane %66,7 ve steroid %83,3 almıştır. Hastaların %80’i 2. kez İVİG aldı. MIS-C grubu, tedavide İVİG %100, ASA %100, clexane %100, steroid %100 ve anakinra %7,7 almıştır. Hastaların %84,6’sı 2. kez İVİG almıştır. Aşı sonrası grup, tedavide İVİG %25, NSAİİ %100, ASA %75, clexane %25 ve steroid %50 almıştır. Hastalarda 2. kez İVİG alan olmadı. COVID-19 ilişkisiz grup, tedavide İVİG %85,7, NSAİİ %78,6, ASA %92,9, clexane %7,1, steroid %28,6 ve anakinra %7,1 almıştır. Hastaların %8,3’ü 2. kez İVİG aldı.

Miyokardit tanısı alan COVID-19 ilişkili hastaların %83,3’ü, MIS-C hastalarının hepsi ve COVID-19 ilişkisiz hastaların %85,7’si İVİG tedavisi almıştır. Gruplar arasında İVİG tedavisi alma açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,101$). Tedaviye dirençli olan hastalara 2. Kez İVİG tedavisi verilmiştir. Tedaviye dirençli, MIS-C grubunda 22 hasta (%84,6) ve COVID-19 ilişkili grupta 4 hasta (%80) 2. Kez İVİG tedavisi almıştır. Diğer gruplara göre 2. Kez İVİG alma istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$). COVID-19’da NSAİİ kullanımı önerilmediği için MIS-C hastalarında NSAİİ kullanılmamıştır. COVID-19 ilişkili 1 hastaya verilmiştir. Aşı sonrası hastaların hepsinde (%100) ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan hastaların % 78,6’sında NSAİİ kullanılmıştır. Aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta diğer gruplara göre NSAİİ tedavisi kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$). ASA tedavisi, MIS-C grubunun hepsinde, COVID-19 ilişkisiz grubun %92,9’unda kullanılmıştır. Gruplar arası ASA tedavisi kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p=0,015$). Clexane ve steroid tedavisi, COVID-19 ilişkili grup ile MIS-C grubunda yüksek oranda kullanılırken diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Anakinra tedavisi, MIS-C grubunda 2 hastada (%7,7), COVID-19 ilişkili 1 hastada kullanılmıştır. Anakinra tedavisi kullanımı, diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=1,000$).

Tablo 31. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırılması

Tedaviler	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+) (n=6)	MIS-C (n=26)	Aşı Sonrası (n=4)	COVID-19 (-) (n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
İVİG	5 (83,3)	26 (100)	1 (25)	12 (85,7)	0,101
İVİG 2. kez	4 (80)	22 (84,6)	0 (0)	1 (8,3)	<0,001
NSAİİ	1 (16,7)	0 (0)	4 (100)	11 (78,6)	<0,001
ASA	4 (66,7)	26 (100)	3 (75)	13 (92,9)	0,015
Clexane	4 (66,7)	26 (100)	1 (25)	1 (7,1)	<0,001
Steroid	5 (83,3)	26 (100)	2 (50)	4 (28,6)	<0,001
Anakinra	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	1 (7,1)	1,000
Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. ASA: Asetilsalisilik asit İVİG: İntravenöz immunglobülin NSAİİ: Non-steroid antiinflatuar ilaç					

Tablo 32’de COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım yatışlarındaki tedavi uygulamaları değerlendirildi. Aşı sonrası grupta yoğun bakım ihtiyacı olmadığı için değerlendirmeye girmedi. MIS-C grubunda 16 hasta (61,5), COVID-19 ilişkili 3 hasta (%50) ve COVID-19 ilişkisiz 2 hasta (%14,3) pozitif inotrop desteği almıştır. MIS-C ve COVID-19 ilişkili grupta pozitif inotrop desteği ihtiyacında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır(0,015). COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan hastalar ortalama 4 gün (minimum 3 gün-maksimum 5 gün), MIS-C tanılı hastalar ortalama 2 gün (minimum 1 gün-maksimum 6 gün) ve COVID-19 ilişkisiz hastalar ortalama 10 gün (minimum 3 gün-maksimum 17 gün) pozitif inotrop desteği almıştır. Gruplar arasında pozitif inotrop süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,082). Plazmaferez ihtiyacı, COVID-19 ilişkili 1 hastada (%16,7) ve MIS-C grubu 1 hastada (%3,8) olmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,334).

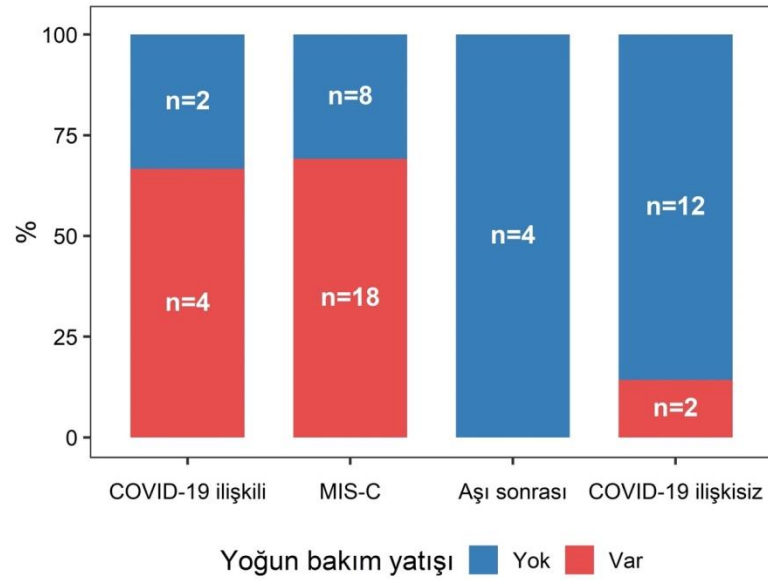
Gruplar arasında plazmaferez, CRRT, ECMO, nazal oksijen desteği, non-invaziv mekanik ventilasyon ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında ve invaziv mekanik ventilasyon sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. CRRT, COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan 1 hastada (%7,1) kullanılmıştır. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır(p=0,435). ECMO alan

hasta olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. Hastaların izlemeleri sırasında COVID-19 ilişkili 1 hastaya (%16,7) ve MIS-C grubu 6 hastaya (%23,1) nazal oksijen desteği verilmiştir. Gruplar arasında nazal oksijen ihtiyacında anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,121$). COVID-19 ilişkili 3 hastanın (%50) ve MIS-C grubu 8 hastanın (%30,8) ve COVID-19 ilişkisiz 2 hastanın (%14,3) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,216$). COVID-19'a bağlı hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacında artış olduğu saptanmıştır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan MIS-C hastalarının 6'sında (23,1), COVID-19 ilişkili grupta 1'inde (%16,7), COVID-19 ilişkisiz grupta 1'inde (%7,1) noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Gruplar arasında noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,487$). COVID-19 ilişkili grupta 2 hasta (%33,3), MIS-C grubunda 2 hasta (%7,7), COVID-19 ilişkisiz grupta 1 hasta (%7,1) entübe olmuştur. Gruplar arasında invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,234$). COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan hastalar ortalama 6,5 gün (minimum 4 gün-maksimum 9 gün), MIS-C tanılı hastalar ortalama 4 gün (minimum 4 gün-maksimum 4 gün) ve COVID-19 ilişkisiz hastalar ortalama 42 gün (minimum 42 gün-maksimum 42 gün) invaziv mekanik ventilasyon desteği almıştır. İzlemde entübe olan hastalar içinde, en uzun süre invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ortalama 42 gün ile COVID-19 ilişkisiz hasta olmuştur. Gruplar arasında invaziv mekanik ventilasyon süresinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,223$).

Tablo 32. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ünitesi yatışındaki tedavi uygulamalarının karşılaştırılması

Tedavi uygulamaları	COVID-19 sonrası Miyokardit (n=50)				p
	COVID-19 (+)	MIS-C	Aşı Sonrası	COVID-19 (-)	
	(n=6)	(n=26)	(n=4)	(n=14)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Pozitif inotrop desteği	3 (50)	16 (61,5)	0 (0)	2 (14,3)	0,015¹
Plazmaferez	1 (16,7)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0,334 ¹
CRRT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	0,435 ¹
ECMO	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Nazal oksijen desteği	1 (16,7)	6 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0,121 ¹
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	3 (50,0)	8 (30,8)	0 (0)	2 (14,3)	0,216 ¹
Noninvaziv mekanik ventilasyon	1 (16,7)	6 (23,1)	0 (0)	1 (7,1)	0,487 ¹
İnvaziv mekanik ventilasyon	2 (33,3)	2 (7,7)	0 (0)	1 (7,1)	0,234 ¹
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)		Medyan (min-maks)	
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	6,5 (4-9)	4 (4-4)	0 (0)	42 (42-42)	0,223 ²
Pozitif inotrop süresi (gün)	4 (3-5)	2 (1-6)	0 (0)	10 (3-17)	0,082 ²
1) Fisher'in kesin olasılık testi uygulandı. 2) Mann-Whitney U testi uygulandı. CRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu					

COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yoğun bakım ihtiyacı karşılaştırılmıştır. COVID-19 ilişkili hastalar (%66,7) ile MIS-C hastalarının (%69,2) yoğun bakım ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(p=0,002).



Şekil 20. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ihtiyacı

Yoğun bakım ünitesi ihtiyacının olası öngörücüleri olabilecek tanı yaşı, cinsiyet, lökosit sayısı, CRP, ESH, troponin-T, proBNP değişkenleri ile başlayarak, bunlar arasından en iyi öngörücüleri belirlemek için geriye doğru aşamalı lojistik regresyon modeli kullanıldı. Son adımda yoğun bakım ünitesi ihtiyacını en iyi tahminleyen değişkenler CRP ve ProBNP olarak belirlenmiştir(sırasıyla $p=0,020$ ve $p<0,001$, Tablo 33). ProBNP $_{\text{Log10}}$ 'deki bir birimlik artış, yoğun bakım yatış ihtiyacı odds'unu yaklaşık 19,2 kat arttırmaktadır(OO=19,181 %95 GA CI: 3,666-100,355). ProBNP odds oranına ait güven aralığının bu kadar geniş çıkmasının sebebi gözlenen 70000 uç değerleridir. CRP_{karekök} bir birimlik artış ise yoğun bakım yatış ihtiyacı odds'unu yaklaşık 1,8 kat arttırmaktadır(OO=1,771 %95 GA CI: 1,092-2,873).

Tablo 33. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ünitesi ihtiyacını öngören prediktif faktörlerin belirlenmesi; Çoklu lojistik regresyon analizi- Geriye doğru (backward) eliminasyon yöntemi

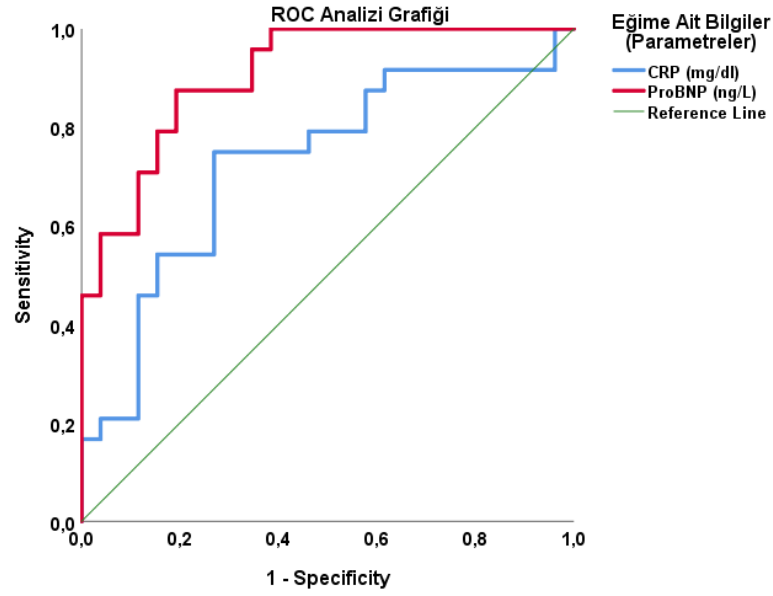
	Değişkenler	p	Odds Oranı	%95 GA Odds Oranı	
				Alt sınır	Üst Sınır
İlk adım	Tanı Yaşı	0,360	1,139	0,862	1,505
	Cinsiyet (Kız)	0,872	1,162	0,186	7,243
	Lökosit ($10^3 / \mu\text{L}$)*	0,696	0,343	0,002	73,226
	CRP (mg/dl) [†]	0,079	2,074	0,920	4,675
	ESH (mm/saat) [†]	0,229	0,756	0,480	1,192
	Troponin-T (ng/L)*	0,357	0,299	0,023	3,902
	ProBNP (ng/L)*	0,002	43,869	4,067	473,213
Son adım	CRP (mg/dL)	0,020	1,771	1,092	2,873
	ProBNP (ng/L)	<0,001	19,181	3,666	+ 100,355

*Log10 dönüşümü uygulanmıştır.

[†]Karekök dönüşümü uygulanmıştır.

Tekli analizlerde ve çoklu regresyon modelinde CRP ve proBNP'nin yoğun bakım ünitesi ihtiyacını öngördüğü belirlenmiştir. Bunlara ek olarak bu değişkenlerin tek başlarına yoğun bakım ihtiyacını ayırt edebilme gücü eğri altında kalan alan ile incelenmiştir. Bu değişkenlerin yoğun bakım ihtiyacını en iyi tahminleyen kesim noktaları belirlenmiştir.

Şekil 21'de belirlenen parametreler ile yoğun bakım ünitesi ihtiyacını değerlendirmek için CRP ve proBNP değişkenlerinin alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi kullanıldı. Buna göre parametrelerden ProBNP'nin, CRP'ye göre sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksektir ve yoğun bakıma yatışta ProBNP'nin değerlendirmeye alınması daha fazla yardımcı olabilir.



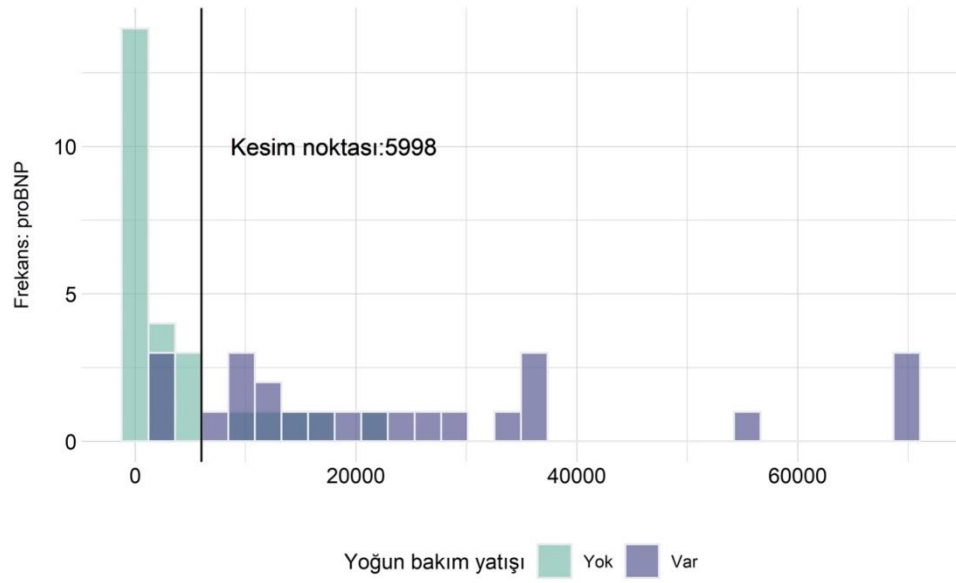
Şekil 21. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacını öngörmede CRP ve proBNP için ROC eğrisi

Tablo 34’te CRP düzeyinin elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %72,8 olarak saptanmıştır. 10,81 kesme değeri için; duyarlılık %75 ve özgüllük %73,1’dir. proBNP düzeyinin elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %90,7 olarak saptanmıştır. 5998 kesme değeri için; duyarlılık %87,5 ve özgüllük %80,8’dir.

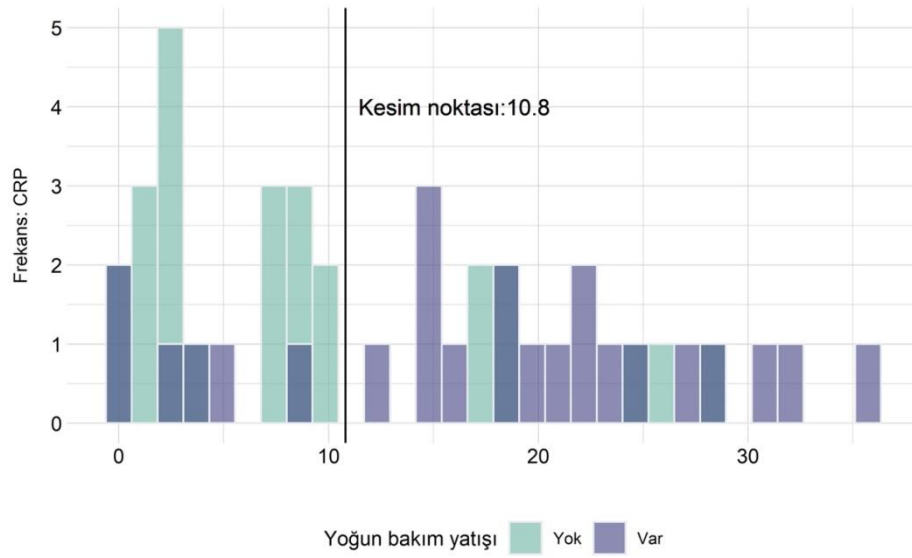
Tablo 34. COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yoğun bakım ünitesi ihtiyacını destekleyici prediktif faktörlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	AUC	p Değeri	%95 GA		Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Kesim Değeri (Cut-off)
			Alt Sınır	Üst Sınır			
CRP (mg/dL)	0,728	0,006	0,583	0,872	75	73,1	10,81
ProBNP (ng/L)	0,907	<0,0001	0,829	0,985	87,5	80,8	5998
ROC analizi uygulandı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.							

AUC; Area under curve (eğri altında kalan alan), GA; Güven Aralığı



Şekil 22. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacını öngörmeye proBNP için kesim noktası



Şekil 23. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacını öngörmeye CRP için kesim noktası

5. TARTIŞMA

DSÖ tarafından Türkiye'de ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 "küresel pandemi" ilan edildi. Nisan 2020'de İngiltere'de çocuklarda çoklu organ disfonksiyonu yapan COVID-19 ile ilişkili şiddetli sistemik hiperinflamasyon vakaları MIS-C olarak adlandırıldı. Ağustos 2022 itibariyle, COVID-19 dünya çapında yaklaşık 582 milyon insanı etkiledi ve 6 milyondan fazla ölümle sonuçlandı. Türkiye'de ise 15,9 milyon COVID-19 vakası, 99 binin üstünde ölümle sonuçlandı. Mart 2022 itibariyle, CDC tarafından 7.459 MIS-C vakası bildirildi ve MIS-C ilişkili komplikasyonlar nedeniyle 63 çocuk öldü.

Aralık 2020'de, FDA Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) aşısının ve Moderna COVID-19 (mRNA-1273) aşısının önce sağlık çalışanlarına ardından yaşlılara ve ≥ 16 yaş kişilere uygulanmasını bildirdi. Mayıs 2021'de FDA, Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı için EUA'yı 12-15 yaş arası adolesanları içerecek şekilde genişletti. ACIP, ≥ 12 yaşındaki tüm kişilerin COVID-19 aşısı olmasını önerdi. Hem Pfizer-BioNTech hem de Moderna aşılı, SARS-CoV-2'nin spike glikoproteinini kodlayan mRNA aşılıdır. Her iki mRNA aşısı, ilk dozdan 21 gün (Pfizer-BioNTech) veya 28 gün (Moderna) sonra uygulanan ikinci dozlarla 2 dozluk bir program olarak yetkilendirildi. Ancak mRNA aşısı uygulananlarda, ikinci dozdan sonra ağırlıklı olarak genç erkeklerde miyokardit ve perikardit vakaları olduğu bildirildi.

Çalışmamızda amacımız, hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde 2017-2022 yılları arasında miyokardit tanısı alarak yatan COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik verileri, tanı anı vital bulguları, başvuru anı yakınması, laboratuvar bulguları, tanı testleri, radyolojik görüntüleme sonuçları, hastane yatış süresi, hastalığın şiddeti, yoğun bakım ihtiyacı, uygulanan tedavi, kontrol EKO bulguları, hastalığın prognozu, mortalite ve gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldı.

COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı alan hastalar, kendi içinde aktif COVID-19 seyri sırasında miyokardit, MIS-C ilişkili miyokardit, COVID-19 aşısı sonrası gelişen miyokardit ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit olarak dört gruba ayrılarak COVID-19 pandemisinden 2,5 yıl önce ve 2,5 yıl sonraki süreçte 61 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızdaki 61 hastanın 11'i (%18) COVID-19 öncesi, 50'si (%82) COVID-19 sonrası miyokardit tanısı almıştır. Ghelani ve arkadaşlarının, 2006-2011 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde 514 miyokardit tanılı hastada yaptığı çalışmada %64'ü erkek %36'sı

kız olarak saptandı(203). Arola ve arkadaşlarının, 2004-2014 yıllarında Finlandiya’da yaptığı çalışmadaki 213 miyokardit tanılı hastanın %77’si erkek, %23’ü kızdı(204). Klugman ve arkadaşlarının, 1997- 2007 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri’ndeki 35 çocuk hastanesinde kayıtlı miyokardit tanısı alan 216 hastanın retrospektif çalışmasında hastaların %56,5’i erkek, %43,5’i kız olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(205). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların %72,7’si (n=8) erkek ve %27,3’ü (n=3) kız şeklindeydi. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi erkek cinsiyet hakimdi.

Çalışmamızda COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların etiyojisinde COVID-19 ilişkili, MIS-C tanılı, BNT162b2 aşısı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanılı hastalar yer almaktadır. Lu ve arkadaşlarının akut COVID-19’lu 171 çocukta yaptığı çalışmada, %60,8’i erkek, %39,2’si kızdı(206). Sawalha ve arkadaşlarının COVID-19 enfeksiyonuna bağlı miyokardit gelişen 14 yetişkin hastadaki çalışmasında, %58 erkek, %42 kız hasta vardı(207). Bizim çalışmamızdaki hastaların demografik dağılımında COVID-19 ilişkili grupta, 4 (%66,7) erkek ve 2 (%33,3) kız hasta vardı. Matsubara ve arkadaşlarının 17’sinde miyokard hasarı olan toplam 28 MIS-C tanılı hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %53’i erkek, %47 kızdı(208). Dufort ve arkadaşlarının New York Eyaletinde MIS-C tanısı alan 99 çocuğun tıbbi kayıtlarının incelemesinde, hastaların %54’ü erkek, %46’sı kızdı(209). Bizim çalışmamızdaki MIS-C grubunda 13 (%50) erkek ve 13 (%50) kız hasta olacak şekilde eşit bir cinsiyet dağılımı vardı. Literatüre göre daha az erkek cinsiyet izlendi. Bellos ve arkadaşları tarafından 64’ü BNT162b2 aşısı ve 22’si mRNA-1273 aşısı sonrası miyokardit olan 86 hastada yapılan çalışmada, BNT162b2 aşısı sonrası miyokardit olan hastaların %61’i erkek, %39’u kızdı(181). Gargano ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri’ndeki ACIP toplantısında mRNA COVID-19 aşısı sonrası bildirilen 323 miyokardit tanısı alan hastayı inceledikleri çalışmada, %90’ı erkek, %10’u kızdı(184). Bizim çalışmamızdaki BNT162b2 aşısı sonrası grupta 3 (%75) erkek ve 1 (%25) kız hasta vardı. Literatürle benzer şekilde erkek cinsiyet hakimiyeti vardı. Çalışmamızdaki COVID-19 ilişkisiz grupta 13 (%92,9) erkek ve 1 (%7,1) kız hasta mevcuttu. COVID-19 sonrasında COVID-19 ilişkisiz gruptaki erkek cinsiyet hakimiyeti istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır(p=0,017). MIS-C dışında miyokardit tanısı alan tüm hasta gruplarında COVID-19 öncesi gibi erkek cinsiyet hakimdi. Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda erkek cinsiyet hakimiyeti vardı.

Ghelani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaş ortalaması 9,2 yıl $\pm$ 6,8 yıl olup hastaların yaş gruplarına göre dağılımında 0-2 yaş %25 ve 12- 18 yaş %47,7 şeklinde bimodal dağılım mevcuttu(203). Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşları 2008-2017 yıllarında İspanya’da

yaptıkları 42 miyokardit hastasının retrospektif olarak incelemesinde, yaş ortalaması 8 yaş iken yaş gruplarına göre hasta dağılımında 0-2 yaş %35 ve 12- 18 yaş %35 şeklinde bimodal dağılım mevcuttu(210). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi hastaların yaş ortalaması $9,8 \pm 6,6$ yaş (minimum 10 ay-maksimum 17 yaş) iken 0-2 yaş %27,3, 2-6 yaş %9,1, 6-12 yaş %27,3 ve 12- 18 yaş %36,4 şeklinde dağılım mevcuttu. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatürle uyumluydu. Yaş gruplarına göre dağılımı ağırlıklı olarak 12-18 yaş grubu oluşturmaktaydı. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yaş grubu dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,442$).

Dong ve arkadaşlarının COVID-19 enfeksiyonu kanıtlanmış 728 toplam 2135 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, hastaların ortalama yaşı 10 (minimum 4 yaş-maksimum 15 yaş) iken yaşlara göre dağılım 0-1 yaş %11,7, 1-5 yaş %18,8, 5-15 yaş %48,1, 15-18 yaş %21,4 hasta şeklindeydi(148). Lu ve arkadaşlarının COVID-19'lu hastalarda yaptığı çalışmada, ortalama yaş 6,7 iken yaşlara göre dağılım 0-1 yaş %18,1, 1-5 yaş %23,4, 5-15 yaş %58,5 hasta şeklindeydi(206). Çalışmamızda COVID-19 ilişkili grupta ortalama yaş 7 (minimum 1 ay-maksimum 14 yaş) iken %50 (n=3) 0 - 2 yaş (yenidoğan ve infantil dönem) ve %50 (n=3) 12 - 18 yaş (adolesan dönem) şeklinde bimodal dağılım mevcuttu. Yaş ortalaması literatürle uyumluydu. Godfred-Cato ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye rapor edilen 570 MİS-C tanılı hastadan kardiyovasküler tutulumu olan 203 hastanın yaş ortalaması 9 yaş (minimum 6 yaş- maksimum 13 yaş) idi(211). Dufort ve arkadaşlarının MIS-C'li hastalarla çalışmasında, hastaların yaş dağılımı 0-5 yaş %31, 6-12 yaş %42 ve 13-18 yaş %26 şeklindeydi(209). Çalışmamızda MIS-C grubu hastaların yaş ortalaması 11,5 yaş (minimum 3 yaş- maksimum 17 yaş) iken 2 - 6 yaş (okul öncesi dönem) %23,1, 6 - 12 yaş (okul çağı) %42,3, 12 - 18 yaş (adolesan dönem) %34,6 şeklinde yaş grubu dağılımı vardı. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı literatüre göre daha büyükken hastaların yaş grubu dağılımı literatüre benzer şekilde 6-12 yaş aralığı ağırlıktaydı. Gargano ve arkadaşlarının çalışmasında, aşı sonrası ortalama yaş 19 (minimum 12 yaş- maksimum 29 yaş) idi(184). Çalışmamızda aşı sonrası hastalar ortalama 16,5 yaş (minimum 14 yaş- maksimum 17 yaş) iken tüm hastalar 12 - 18 yaş aralığında (adolesan dönem) idi. Aşı sonrası miyokardit vakalarının yarısından fazlasını <30 yaş oluşturduğu için literatürde yapılan çalışmalar bu şekildeydi. Bizim çalışmamızda ise 18 yaş üstü hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu yüzden yaş ortalaması literatüre göre düşük saptandı. Çalışmamızda COVID-19 ilişkisiz grupta hastaların yaş ortalaması 15 yaş (minimum 6 ay-maksimum 17 yaş) iken 0 - 2 yaş (yenidoğan ve infantil dönem) %14,4, 2 - 6 yaş (okul öncesi dönem) %7,1, 6 - 12 yaş (okul çağı) %7,1 ve 12 - 18 yaş (adolesan dönem) %71,4 şeklinde yaş grubu dağılımı vardı. COVID-19 sonrası

gruplar arasında tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır(0,082). COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır($p<0,001$).

Arola ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların başvurusunda mevsimsel varyasyon paterni vardı. Miyokardit sonbahar ve kış başlarında en yüksek (<%40) görülürken yaz sonunda en düşüktü(204). Bizim çalışmamızda ise COVID-19 öncesi hastaların %18,2'si ($n=2$) sonbahar, %27,3'ü ($n=3$) kış, %27,3'ü ($n=3$) ilkbahar, %27,3'ü ($n=3$) yaz mevsiminde tanı aldı. Miyokardit tanısıyla mevsimsel dağılım arasında anlamlı fark saptanmadı. COVID-19 sonrasında miyokardit tanısı alan COVID-19 ilişkili grup, MIS-C ve aşı sonrası grupta miyokardit tanısının yaz dışındaki mevsimlerde ağırlıkta olduğu dikkat çekmiştir. COVID-19'un yaz dışındaki mevsimlerde daha fazla enfeksiyona yol açması nedeniyle mevsimsel dağılımın bu şekilde etkilendiği düşünülmüştür. COVID-19 sonrası grupların mevsim dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,567$).

Arola ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların yarısından fazlasında tanı öncesi hastalık yokken, solunum yolu hastalığı %9, otoimmün hastalık %2,7, kardiyovasküler hastalık %6,2, üriner sistem hastalığı %4,7 saptanmıştır(204). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi hastaların %90,9'unda ($n=10$) tanı öncesi hastalık yokken %9,1'inde ($n=1$) üriner sistem hastalığı (nefrolitiazis) vardı. Bialek ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı hastalarla ilgili incelemesinde, hastaların tanı öncesi %10,7'sinde ek hastalık mevcuttu. Bunlar kronik akciğer hastalığı (astım) %5,3, kardiyovasküler hastalık %3,3 ve immunsupresif hastalık %1,3 şeklindeydi(212). Li ve arkadaşları tarafından COVID-19'lu çocuklarda yapılan analizde, hastaların %27'sinde tanı öncesi hastalık vardı. Bunlar gastrointestinal hastalık %12, kardiyovasküler hastalık %6, immünosupresif hastalık/malignite %4 ve nörolojik hastalık %3 şeklindeydi(213). Çalışmamızda COVID-19 ilişkili 3 hastada (%50) tanı öncesi hastalık yokken 1'inde (%16,6) solunum yolu hastalığı (alerjik astım), 2'sinde (%33,3) kardiyovasküler hastalık (ALCAPA, HKMP) mevcuttu. Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastalarıyla ilgili çalışmasında, hastaların %29,6'sında obezite ve %8,9'unda kronik akciğer hastağı vardı(211). Felstein ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 26 eyalette MIS-C tanılı 186 hastadaki çalışmasında, %73'ünde tanı öncesi hastalık yokken %18 solunum yolu hastalığı, %3 kardiyak hastalık, %5 immunsupresif/otoimmün hastalık ve %1 diğer (nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, renal, endokrin (diabetes mellitus dahil), metabolik (obezite dışında) ve genetik hastalık) hastalıklar vardı(214). Çalışmamızda MIS-C tanılı 24 hastada (%92,3) tanı öncesi hastalık yokken 1'inde (%3,8) nörometabolik hastalık (epilepsi), 1'inde

(%3,8) üriner sistem hastalığı (hidronefroz) mevcuttu. Çalışmamızda literatüre göre tanı öncesi hastalığı olanlar daha azdı.

Witberg ve arkadaşlarının 20 Aralık 2020 ile 24 Mayıs 2021 tarihlerinde İsrail’de en az bir doz BNT162b2 mRNA aşısı (Pfizer-BioNTech) sonrası miyokardit tanısı alan 54 hastanın retrospektif çalışmasında, hastalarda %83 tanı öncesi hastalık yokken %2 diyabetes mellitus, %9 dislipidemi/hipertansiyon, %2 koroner arter hastalığı, %2 perikardit, %2 sol ventrikül disfonksiyonu vardı(185). Tano ve arkadaşlarının bir doz Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısından sonra perimiyokardit ile başvuran 8 adölesanda yaptıkları çalışmada, hastalarda %50 tanı öncesi hastalık yokken %12,5 insülin direnci ve dislipidemi, %12,5 vitiligo, %12,5 miyokardit ve %12,5 marfan sendromu vardı(215). Çalışmamızda aşı sonrası 2 hastada (%50) tanı öncesi hastalık yokken hastaların 2’sinde (%50) solunum yolu hastalığı (alerjik sinüzit) mevcuttu. Literatüre göre çalışmamızda tanı öncesi hastalığı olan hasta oranı benzerdi.

COVID-19 ilişkisiz grupta %78,5 tanı öncesi hastalık yokken hastaların %7,14’ünde otoimmün hastalık (hashimoto hastalığı), %7,14’ünde nörometabolik hastalık (epilepsi), %7,14’ünde solunum yolu hastalığı (alerjik sinüzit) mevcuttu. COVID-19 sonrası grupların tanı öncesi hastalıklarının dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p=0,037).

Miyokarditin klinik spektrumu çok değişken olup genellikle grip benzeri semptomlar ile başlar. Çoğu hasta, tanı öncesi viral bir enfeksiyon geçirmiştir. Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında, en sık semptomlar göğüs ağrısı %40 ve solunum yolu semptomları (öksürük, apne, rinore) %38 iken nefes darlığı %35, gastrointestinal sistem semptomlar (kusma, karın ağrısı, ishal) %33, ateş %31, halsizlik %21, çarpıntı %16, letarji %12, senkop %4 görüldü(210). Freedman ve arkadaşlarının 2000 - 2006 yıllarında acil servise başvuran 31 akut miyokarditli çocukta yaptığı çalışmada, hastaların %29’u çarpıntı, %32’si öksürük/nefes darlığı, %6’sı bulantı-kusma semptomları ile hastaneye başvurmuş(210). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) %54,5 ve göğüs ağrısı (%45,5) iken bu semptomları genel durumda belirgin bozulma (%27,3), karın ağrısı (%27,3), ishal (%27,3), bulantı-kusma (%18,2) ve çarpıntı (%18,2) izledi. En sık semptomlar çalışmamızla uyumlu şekildeyken genel durumda belirgin bozulması olan hastalar çalışmamızda daha yüksek oranda saptandı. Senkop görülmedi.

Bialek ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı hastalarla ilgili incelemesinde, ateş %56, öksürük %54, nefes darlığı %13, miyalji %23, burun akıntısı %7,2, boğaz ağrısı %24, baş

ağrısı %28, ishal %13, bulantı-kusma %11, karın ağrısı %5,8 saptandı(212). Lu ve arkadaşlarının COVID-19'lu hastalarda yaptığı çalışmada, hastalarda yakınma olarak üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri %19,3, öksürük %48,5, ishal %8,8, bulantı-kusma %6,4 ve halsizlik %7,6 görüldü(206). Souza ve arkadaşlarının 1117 COVID-19 tanılı çocukta yaptığı çalışmada, üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri %10,9, öksürük %41,5, ishal %8,1, bulantı-kusma %7,1, halsizlik %5, dispne %3,5 ve karın ağrısı %0,5 görüldü(216). Giacomelli ve arkadaşlarının İtalya'da 59 Covid-19 enfeksiyon tanılı hastayla yapılan çalışmada, hastaların %34'ünde başvuru şikayeti olarak koku veya tat duyusu kaybı bildirildi(217). Bizim çalışmamızda COVID-19 ilişkili miyokardit tanılı hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapsirik) %66,7, göğüs ağrısı %50, öksürük %50 ve genel durumda belirgin bozulma %50 görüldü. Daha az sıklıkta bulantı-kusma %16,7, karın ağrısı 16,7, kas-eklem ağrısı %33 görüldü. Hastalarda baş ağrısı, ishal, koku/tat duyusu kaybı yakınmaları görülmedi. Çalışmamızda üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri, gastrointestinal sistem yakınmaları, kas-eklem ağrısı ve genel durumda belirgin bozulma yakınmaları literatüre göre daha sık görüldü.

Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastalarıyla ilgili çalışmasında, kardiyovasküler sistem tutulumu %100, gastrointestinal sistem tutulumu %97,5, solunum sistemi tutulumu %76,4, dermatolojik tutulum %76,8, hematolojik tutulum %79,3, nörolojik sistem tutulumu %52,7, renal tutulum %37,9 şeklindeydi. Hastalarda karın ağrısı %80,3, bulantı-kusma %71,4, ishal %61,1, döküntü %59,6, konjonktival hiperemi %58,1, baş ağrısı %44,3, dispne %32,5, öksürük %25,1, göğüs ağrısı %16,3, pnömoni %23,2 görüldü(211). Felstein ve arkadaşlarının MIS-C'li hastalardaki çalışmasında, konjonktival hiperemi %55, döküntü %59 görüldü(214). Bizim çalışmamızda MIS-C hastalarında en sık genel durumda belirgin bozulma %65,4, kas-eklem ağrısı %50, döküntü %46,2, üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapsirik) %46,2 ve konjonktival kızarıklık %34,6 görüldü. Daha az sıklıkta ishal %38,5, bulantı-kusma %30,8, karın ağrısı 38,5, göğüs ağrısı 30,8 ve baş ağrısı %15,4 görüldü. Çalışmamızda gastrointestinal yakınmalar, konjonktival kızarıklık, döküntü ve baş ağrısı literatüre göre az görüldü. MIS-C hastalarının, kliniği ağır seyrettiği ve yoğun bakımda takip ihtiyacı olduğu için genel durumda belirgin bozulmayla başvurdular. Hastaların sık görülen yakınmaları, MIS-C tanı kriterlerinde yer almaktadır. Genel durumda belirgin bozulma, kas-eklem ağrısı, konjonktival kızarıklık ve döküntü yakınmaları MIS-C tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p=0,033$, $p=0,017$, $p=0,010$, $p<0,001$). Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, hastaların %92,2'sinde göğüs ağrısı yakınması oldu. Witberg ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokardit gelişen

hastalardaki çalışmasında, en sık başvuru semptomu %82 ile göğüs ağrısı iken çarpıntı %2 ve nefes darlığı %6 hastada görüldü(185). Bizim çalışmamızda aşı sonrası grupta başvuru yakınması en sık göğüs ağrısı (%100) iken çarpıntı %25, baş ağrısı %25 ve üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri %25 görüldü. Hastalarda göğüs ağrısının en sık yakınma olarak görülmesi literatürle uyumluydu. COVID-19 ilişkisiz grupta ise en sık göğüs ağrısı (%92,9) ve üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) (%71,4) görüldü. Göğüs ağrısı, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$).

Klugman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların toplam %53,2'sinin ($n=115$) hastalık şiddeti ağır veya aşırı şiddetliydi. Bu gruptaki hastaların yoğun bakım ihtiyacı mevcuttu. Diğer hastalarda % 24,1 hafif, %26,6 orta hastalık şiddeti saptandı(205). Çalışmamızda COVID-19 öncesi hastaların %72,7'sinin ($n=8$) hastalık şiddetinin hafif, %27,3'ünün ($n=3$) orta-ağır olduğu görüldü. Literatüre göre hastalarının kliniği daha iyiydi.

Bialek ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı hastalarla ilgili incelemesinde, hastaların %19,7 ($n=147$) orta-ağır hastalık şiddetinde olup hastane yatışı gerektiği, %2 ($n=15$) kritik hastalık şiddetinde olup yoğun bakım ünitesi izlemi gerektiği belirtilmiştir(212). Dong ve arkadaşları tarafından COVID-19 tanılı hastalarda yapılan çalışmada, %94 hafif ve orta hastalık şiddeti, %5,8 ağır ve kritik hastalık şiddeti saptanmıştır(148). Bizim çalışmamızda COVID-19 ilişkili hastaların %66,7'sinin ($n=4$) hastalık şiddeti orta-ağırken, %33,3'ünün ($n=2$) hastalık şiddeti hafifti. Bizim çalışmamızda hastaların hastalık şiddeti literatüre göre daha kötüydü. Çalışmamızda MIS-C tanılı grubun hastalık şiddeti %11,5 hafif, %88,5 orta-ağırdı. Witberg ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokardit gelişen hastalardaki çalışmasında, hastalık şiddeti %76 hafif, %22 orta dereceli ve %2 fulminan miyokardit olarak sınıflandırıldı(185). Çalışmamızda aşı sonrası grupta tüm hastaların (%100) hastalık şiddeti hafifti. Literatüre göre çalışmamızdaki hastaların hastalık şiddeti daha hafif seyretti. Çalışmamızda COVID-19 ilişkisiz grupta, hastaların %78,6'sı hafif, %21,4'ü orta-ağırdı. COVID-19 ilişkisiz ve aşı sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda hafif hastalık şiddeti anlamlı yüksek bulunmuştur($p<0,001$). COVID-19 ilişkili ve MIS-C hastalarının yarısından fazlasında hastalık şiddetinin ağır olması, COVID-19 pandemisinin miyokardit tanılı hastalarda hastalık şiddetini ağırlaştırdığını göstermektedir.

Klugman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaneye yatış süresi ortalama 14,4 gün olarak saptanmıştır. Hastaların yoğun bakım ihtiyacı %53,7 ($n=116$) şeklindeydi(205). Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında, hastane yatış süresi ortalama 6 gün (minimum 3- maksimum13) olmuştur(210). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi hastanede

yatış süresi, ortalama 8 gün (minimum 4 gün-maksimum 40 gün) iken %9,1'inde (n=1) yoğun bakım ihtiyacı oldu. Bu 1 hasta 10 gün yoğun bakımda yatmıştır. Literatüre göre çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı düşük saptandı.

Bialek ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı hastalarla ilgili incelemesinde, hastaların %2'sinin yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu(212). Li ve arkadaşları tarafından COVID-19'lu hastalarda yapılan çalışmada, hastaların hastanede yatış süresi ortalama 13 gün iken %7 yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu(213) Chao ve arkadaşlarının COVID-19'lu hastalarda yaptığı analizde, hastalar ortalama 7 gün (minimum 6 gün-maksimum 11 gün) hastanede yattı. %28,3 yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu ve ortalama 7 gün (minimum 5 gün-maksimum 8 gün) yoğun bakım ünitesinde kaldı(218). Bizim çalışmamızda hastanede yatış süresi, COVID-19 ilişkili grupta ortalama 15 gün (minimum 6 gün-maksimum 38 gün) idi. Hastane yatış süresi, COVID-19 ilişkisiz gruba göre anlamlı daha fazlaydı(sırasıyla $p=0,041$). Yoğun bakım ihtiyacı %66,7 iken hastalar ortalama 6,5 gün (minimum 6 gün-maksimum 16 gün) yoğun bakım ünitesinde kaldı. Literatüre göre çalışmamızda hastane yatış süresi daha uzundu. Hastaların daha çok yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olurken yoğun bakımda yatış süresi literatürle benzerdi. Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastalarıyla ilgili çalışmasında, hastanede yatış süresi ortalama 8 gün (minimum 6 gün-maksimum 11 gün) idi. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı hastaların %84,2'sinde vardı. Yoğun bakım yatış süresi ortalama 5 gün (minimum 4 gün-maksimum 7 gün) şeklindeydi(211). Capone ve arkadaşlarının 17 Nisan 2020 ile 13 Mayıs 2020 tarihlerinde New York'ta MIS-C tanısı alan 33 hastanın tek merkezli retrospektif çalışmasında, hastaların hastanede yatış süresi ortalama 4 gün (minimum 4 gün-maksimum 8 gün) iken %79 hastaların yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu(219). Bizim çalışmamızda MIS-C grubunda hastanede yatış süresi ortalama 11 gün (minimum 5 gün-maksimum 29 gün) idi. Hastane yatış süresi, COVID-19 ilişkisiz gruba göre anlamlı daha fazlaydı($p=0,027$). Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı %69,2 iken hastalar ortalama 4 gün (minimum 1 gün-maksimum 9 gün) yoğun bakım ünitesinde kaldı. Çalışmamızda literatüre göre hastane yatış süresi daha uzunken yoğun bakım ünitesi yatış süresi benzerdi. Literatüre göre çalışmamızda hastaların daha az yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu.

Bozkurt ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokardit gelişen 61 hastada yaptıkları çalışmada, hastanede yatış süresi ortalama 4,6 gün saptandı(220). Witberg ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokarditli hastalarda yaptığı çalışmada, hastaların hastanede yatış süresi ortalama 3 gün (minimum 2 gün-maksimum 4 gün) idi. Hastaların 1'inde (%1,8) izlem sırasında yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu(185). Marshall ve arkadaşlarının Nisan ve Mayıs 2021'de pfizer-BioNTech COVID-19 aşısının ikinci dozunu aldıktan 4 gün sonra akut

miyokardit veya miyoperikardit gelişen 14-19 yaş arası 7 sağlıklı erkek adolesanının incelemesinde, hastane yatış süresi ortalama 3,7 gün (minimum 2 gün-maksimum 6 gün) idi. Hastaların %71,4'ünde yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olurken ortalama yoğun bakım ünitesi ihtiyacı 2,4 gün (minimum 2 gün-maksimum 5 gün) oldu(221). Çalışmamızda aşı sonrası grupta hastane yatış süresi 6 gün (minimum 1 gün-maksimum 7 gün) idi. Literatüre göre hastane yatış süresi daha uzundu. Aşı sonrası grupta miyokardit daha hafif seyrettiği için yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olmadı. Literatüre göre çalışmamızdaki hastaların hastane yatış süresi daha uzundu. Hastaların kliniği literatüre göre daha iyi seyrettiği için yoğun bakım ihtiyacı olmadı. COVID-19 ilişkisiz grupta, hastane yatış süresi 7 gün (minimum 3 gün-maksimum 55 gün) iken 2 hastada (%14,3) yoğun bakım ihtiyacı oldu. Miyokardit tanılı hasta gruplarının hastane yatış süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p=0,011$).

Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların troponin-T seviyesi ortalama 91 (minimum 5- maksimum 550) pg/mL olup hastaların %90'ında miyokardiyal hasar için biyobelirteç olarak değerlendirilerek %62'sinde artış görüldü. Konjestif kalp yetmezliği için bir biyobelirteç olan proBNP, hastaların %81'inde ortalama 482 (minimum 151- maksimum 2500) pg/mL olarak belirlenerek %40'ında arttı. Sistemik inflamatuvar yanıt, CRP ile ortalama 4 (minimum 2- maksimum 144) mg/dL olarak değerlendirildi ve CRP hastaların %16'sında arttı(210). Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar verilerinde troponin-T ortalama $254,6 \pm 131,9$ ng/L, proBNP ortalama $11796,6 \pm 22544,7$ ng/L ve CRP ortalama $2,2 \pm 2,5$ mg/dl şeklinde yüksek saptandı.

CRP, ESH, lökosit akut faz reaktanları olduğu için miyokardiyal inflamasyonda yükselseler bile tanısız açıdan anlamlı değildirler, normal değerleri miyokardit tanısını dışlatmaz. Miyokardiyal hasarın göstergesi olan troponin ve CK-MB yüksekliği ise tanısız açıdan şüphe uyandırır da normal olmaları tanıyı dışlamaya yetmez. Li ve arkadaşları tarafından Çin veri tabanları incelenerek yapılan 96 çalışmayı içeren 7004 COVID-19'lu çocuğun analizinde, en yaygın laboratuvar anormallikleri %23'ünde yüksek CRP, %36'sında yüksek PCT, %44'ünde yüksek CK-MB, %18'inde yüksek CK, %14'ünde lökositoz ve %18'inde lenfopeniydi(213). Souza ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı çocuklarda yaptığı çalışmada, lökosit sayısı hastaların %7,5'inde yüksek, %16,6'sında düşük ve %75,8'inde normaldi. Ortalama lökosit sayısı $6,2 \times 10^9/L$ ($4,30-9,85$) saptandı. Lenfosit sayısı, %69,5'inde normal, %12,9'unda düşüktü. Ortalama lenfosit sayısı $2,19 \times 10^9/L$ ($1,15-3,31$) saptandı. CRP, hastaların %19,3'ünde yüksekti(222). Chai ve arkadaşlarının 10 COVID-19 tanılı çocukta yaptığı çalışmada, ortalama lökosit sayısı $7,35 \times 10^9/L$, ortalama CRP 0,75 mg/dL, ortalama

CK-MB 23 U/L şeklindeydi(216). Bizim çalışmamızda COVID-19'lu hastaların ortalama lökosit sayısı $14,2 \times 10^9/L$, ortalama lenfosit sayısı $0,9 \times 10^9/L$, ortalama CRP 1,96 mg/dl, ortalama sedimentasyon 10 mm/saat, ortalama troponin-T 342,5 ng/L, ortalama proBNP 62655 ng/L, ortalama CK 453 IU/L ve ortalama CK-MB 17,44 µg/L şeklindeydi. Hastaların laboratuvar verilerinde ortalama CRP, troponin-T, proBNP, CK ve CK-MB yüksekliği ilr ortalama lenfosit sayısı düşüklüğü mevcuttu. Çalışmamızın verileri literatürle uyumluydu. Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastalarıyla ilgili çalışmasında, troponin-T 0,09 ng/mL (minimum 0,02- maksimum 0,48), proBNP 4700 ng/L (minimum 1261-maksimum 13646), CRP 21 mg/L (minimum 14- maksimum 29), lenfosit 695 (minimum 400-maksimum 1093) saptandı. Yani hastalarda MIS-C ile uyumlu laboratuvar bulguları olarak CRP yüksekliği, troponin-T yüksekliği (%45,8), proBNP yüksekliği (%51,7) ve lenfopeni (%40,4) mevcuttu(211). Capone ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalardaki çalışmasında, ortalama lökosit sayısı $9,14 \times 10^9/L$, ortalama lenfosit sayısı $0,80 \times 10^9/L$, ortalama CRP 20,6 mg/dl, ortalama troponin-T 31 ng/L, ortalama proBNP 3325 pg/mL şeklindeydi. Hastalarda CRP, troponin-T, proBNP yüksekliği ve lenfosit düşüklüğü vardı(219). Çalışmamızda MIS-C'li hastaların ortalama lökosit sayısı $18,4 \times 10^9/L$, ortalama lenfosit sayısı $0,775 \times 10^9/L$, ortalama CRP 19,9 mg/dl, ortalama sedimentasyon 96 mm/saat, ortalama troponin-T 40,5 ng/L, ortalama proBNP 11042 ng/L, ortalama CK 88,5 IU/L ve ortalama CK-MB 3,06 µg/L şeklindeydi. Hastaların laboratuvar verilerinde ortalama lökosit sayısı, ortalama CRP, ortalama troponin-T ve ortalama proBNP yüksekliği ile ortalama lenfosit sayısı düşüklüğü mevcuttu. MIS-C hastalarının laboratuvar verilerinden ortalama lökosit sayısı, CRP, sedimentasyon diğer grupların verileriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı(sırasıyla $p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$). Ortalama lenfosit sayısı diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı(sırasıyla $p<0,001$). Çalışmamızın verileri literatürle uyumluydu.

Bozkurt ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokarditli hastalardaki çalışmasında, tüm hastalarda (%100) troponin-T yüksekliği, %61 proBNP yüksekliği, %89 CRP yüksekliği vardı(220). Witberg ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokarditli hastalarda yaptığı çalışmada, troponin-T yüksekliği tüm hastalarda (%100) vardı. Hastalarda ortalama troponin-T 680 ng/L, ortalama CK 487 IU/L şeklinde yüksek saptandı(185). Marshall ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokarditli hastalardaki çalışmasında, ortalama CRP, troponin-T, proBNP yüksekliği ve ortalama lenfosit sayısı düşüklüğü vardı(221). Çalışmamızda aşı sonrası hastaların ortalama lökosit sayısı $18,2 \times 10^9/L$, ortalama lenfosit sayısı $1,485 \times 10^9/L$, ortalama CRP 2,03 mg/dl, ortalama sedimentasyon 12 mm/saat, ortalama troponin-T 611 ng/L, ortalama proBNP 737,2

ng/L, ortalama CK 839 IU/L ve ortalama CK-MB 56,77 µg/L şeklindeydi. Hastaların laboratuvar verilerinde ortalama lökosit sayısı, CRP, troponin-T, proBNP, CK ve CK-MB yüksekliği vardı. Ortalama lenfosit sayısı ise düşüktü. Aşı sonrası grubun ortalama troponin-T değeri, COVID-19 sonrası diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$). Çalışmamızın verileri literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda miyokarditli hastalar ele alındığı için troponin-T yüksek saptanmıştır. COVID-19 öncesi ve sonrası laboratuvar verileri karşılaştırıldığında COVID-19 sonrası hastaların lökosit sayısı, CRP ve ESH değerleri COVID-19 öncesi hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p=0,013$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). Lenfosit sayısı ise, COVID-19 sonrası hastalarda COVID-19 öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır($p=0,022$). Troponin-T, pro-BNP, CK ve CK-MB değerleri COVID-19 sonrası hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir(sırasıyla $p=0,739$, $p=0,083$, $p=0,599$ ve $p=0,561$). Sonuçlar COVID-19'un hastaların laboratuvar değerleri üzerindeki etkisiyle korele çıkmıştır. Bizim çalışmamızda lökosit sayısı, COVID-19 ilişkili, MİS-C ve aşı sonrası grupta COVID-19 ilişkisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır($p=0,004$). Lenfosit sayısı ise COVID-19 ilişkili ve MİS-C hastalarında düşükken, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$). Lenfopeni, COVID-19'u destekleyici bir parametre olup istatistikle uyumlu sonuçlandığı görülmüştür. CRP ve sedimentasyon yüksekliği, MİSC grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Troponin-T, aşı sonrası grupta en yüksek iken MIS-C grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır($p<0,001$). ProBNP, COVID-19 ilişkili grup ile MIS-C grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p=0,002$). CK ve CK-MB, en yüksek aşı sonrası grupta görüldü. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptanmıştır(sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Arola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miyokardit tanılı hastaların %11'inde viral etiyoloji saptandı. 4 hastada (%1,9) influenza virüsü ve 2 hastada (%0,9) Norwalk virüsü kaydedildiği için başvuru sırasında spesifik bir virüs nadiren tespit edildi. 1 hastada Epstein-Barr virüsü, 1 hastada enterovirüs ve 1 hastada kabakulak virüsü, 2 hastada akut streptokok enfeksiyonu kaydedildi(204). Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının incelemesinde solunum virüs panelinde %47 pozitif saptandı. Bunlar coxsakie %30, parvovirüs B19 %20, adenovirüs %15, EBV %15, CMV %10 ve mikoplazma %10 şeklindeydi. Simpson ve arkadaşları, klinik olarak miyokardit tanısı konulan 21 çocuğun kanında viral PCR ile %43 ($n=9$) kardiyotropik virüs saptamıştır. Bunlar hastaların 4 tanesinde enterovirus, 2 tanesinde HHV 6, 2 tanesinde

parvovirus B6, 1 tanesinde adenovirus olup bu 9 hastanın 8'inin 12 ay altı olduğu görülmüştür(223). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan 3 (%27,3) hastada solunum virüs panelinde etken üredi. COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların 1'inde rhinovirus (%33,3), 1'inde adenovirüs (%33,3) ve 1'inde coronavirüs 229e/nl (%33,3) saptandı. Çalışmamızda literatüre göre solunum virüs panelinde üreme olan hasta oranı daha düşüktü. Burun sürüntüsü alınan COVID-19 öncesi hastaların sadece 1'inde Staphylococcus aureus (%9,0) saptandı. Tüm hastaların viral seroloji testi negatif saptandı. Kültür antibiyogramda üreme olmadı. Acil servise başvuran miyokardit tanısı alan şüpheli hastalarda etiyoloji için idrar toksikoloji istendi. Hastaların hepsi negatif saptandı. Li ve arkadaşları tarafından COVID-19'lu çocuklarda yapılan analizde, hastaların %29'unda koenfeksiyon saptandı. Mikoplazma en yaygın (%17) koenfeksiyon iken influenza A (%7), influenza B (%4), respiratuar sinsityal virüs (%2), adenovirüs (%2) ve Epstein-Barr virüsü (%3) onu takip etti(213). Bizim çalışmamızda COVID-19 sonrası grupta hastaların 46'sında (%92) etken üremedi. 2'sinde rhinovirus (%50), 1'inde coronavirüs 229e/nl (%25,0) ve 1'inde influenza virüs tip B (%25,0) saptandı. Tanı testlerinde viral seroloji testi, burun sürüntüsü ve kültür antibiyogramda üreme olmadı. İdrar toksikoloji testi negatif sonuçlandı. Capone ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalardaki çalışmasında, solunum virüs paneli 1 hastada (%33) influenza virüsü pozitif saptandı. Tüm hastalarda (%100) kan kültürleri negatifti(219). Verdoni ve arkadaşlarının 18 Şubat-20 Nisan 2020 tarihlerinde 10 MIS-C tanılı hastanın verilerinin incelenmesinde, hastaların burun sürüntüsünde ve kültür antibiyogramında üreme olmadı(189). Dufort ve arkadaşlarının MIS-C'li hastalarla çalışmasında, hastaların %58'inden solunum virüs paneli gönderildi. 1 hastada coronavirüs 229e/nl (%1,8) ve 1 hastada adenovirüs (%1,8) üredi. Hastaların %78'inden gönderilen kan kültüründe üreme olmadı(209). Bizim çalışmamızda MIS-C tanılı grupta solunum virüs paneli, viral seroloji testi, burun sürüntüsü ve kültür antibiyogramda üreme olmadı. İdrar toksikoloji testi negatif sonuçlandı. Çalışmamızdaki tanı testi sonuçları literatürle benzerdi. Marshall ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokardit gelişen adolesanlarda yaptığı çalışmada, tanı testlerinden solunum virüs paneli, viral seroloji testi ve burun sürüntüsünde üreme olmadı(221). Bizim çalışmamızda aşı sonrası grupta solunum virüs paneli, viral seroloji testi, burun sürüntüsü ve kültür antibiyogramda üreme olmadı. İdrar toksikoloji testi negatif sonuçlandı. COVID-19 ilişkisiz grupta solunum virüs paneli, viral seroloji testi, burun sürüntüsü ve kültür antibiyogramda üreme olmadı. İdrar toksikoloji testi negatif sonuçlandı. Çalışmamızdaki veriler literatürle benzer sonuçlandı.

Durani ve arkadaşlarının 10 yıllık bir süreçte hastaneye başvuran 62 miyokardit tanılı hastada retrospektif olarak yaptığı çalışmada, hastaların EKG'sinde sinüs taşikardisi %46, ST değişikliği %32, T dalga anormallliği %31 saptanmıştır(69). Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının incelemesinde %7 normal EKG bulgusu, %93 anormal EKG bulgusu saptanmıştır. Bunlar sinüs taşikardisi %61, ST-T değişikliği %57, voltaj supresyonu %50, ventriküler taşikardi %7, supraventriküler taşikardi %2,5 ve A-V blok %2,5 olarak sıralanmıştır(210). Çalışmamızda ise miyokarditli hastaların çoğunun (%54,5) EKG'si normaldi. ST-T değişikliği %36,4'ünde (n=4) ve aritmi (sinüs taşikardisi, VF/VT, SVT) % 9,1'inde (n=1) saptanırken voltaj düşüklüğü saptanmadı. EKG patolojilerinin COVID-19 sonrasında kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,134). Bu sonuçlardan EKG patolojisinin miyokardit için anlamlı olduğunu ancak EKG bulgularının normal olmasının miyokardit ekartasyonu yapmayacağını söyleyebiliriz. Literatüre göre çalışmamızda hastaların tanı anı EKG patolojileri daha düşük saptandı. Diğer çalışmalarda EKG'de en sık sinüs taşikardisi görülürken bizim çalışmamızda ST- T değişikliği görüldü.

Çalışmamızda COVID-19 ilişkili grupta hastaların %16,7'sinde normal EKG bulgusu varken %83,3'ünde EKG patolojileri saptandı. Bunlar ST-T değişikliği %66,7 ve voltaj düşüklüğü %16,7 idi. Aritmi saptanmadı. Çalışmamızda MIS-C grubu hastaların %11,5'inde normal EKG bulgusu varken %88,5'inde EKG patolojileri saptandı. Bunlar ST-T değişikliği %19,2, voltaj düşüklüğü %15,4 ve aritmi %53,8 idi. Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, %9,4 normal EKG bulguları, %90,6 anormal EKG bulgusu saptanmıştır. EKG patolojileri, ST-T değişikliği %71,9, sinüs taşikardisi %61 ve ventriküler taşikardi %5,8 olarak saptandı(181). Witberg ve arkadaşlarının aşı sonrası hastalarda yaptığı çalışmada, %21 normal EKG bulguları, %79 anormal EKG bulgusu saptanmıştır. Bunlar ST-T değişikliği %71, ventriküler taşikardi %5 ve atrial fibrilasyon %3'ünde saptandı(185). Bizim çalışmamızda aşı sonrası grupta %25 normal EKG bulgusu varken aritmi %50, ST-T değişikliği %25 saptandı. Çalışmamızda literatüre göre normal EKG bulgusu daha fazlayken EKG patolojisi daha azdı. Literatüre göre en sık EKG patolojisi ST-T değişikliği iken bizim çalışmamızda aritmidi. Bizim çalışmamızda COVID-19 ilişkisiz grupta %57,1'inde normal EKG bulgusu varken ST-T değişikliği %28,6 ve aritmi %14,3 saptanmıştır. Hastaların yarısından fazlasının EKG'si normaldir. COVID-19 ilişkili grupta, ST-T değişikliği 4 hastada (%66,7) görülürken diğer gruplara göre daha fazla saptanmıştır. Gruplar arasında EKG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(p=0,005).

Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların EKO'su %12 normaldi. EKO patolojileri olarak LV sistolik disfonksiyon %50 (şiddetli %14, orta %16,

hafif %20), biventriküler sistolik disfonksiyon %10, segmental duvar hareket anormallikleri %38, LV dilatasyonu %43, mitral yetmezlik %69, perikardiyal efüzyon %59 saptandı. Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların tanı anı EKO incelemesinde %27,3 normal, %36,4 kapak yetmezliği saptandı. Görülen kapak yetmezlikleri, %9,1 aort yetmezliği, %27,3 mitral yetmezlik ve %18,2 triküspit yetmezlik şeklindeydi. Hastaların EKO'sunda perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve koroner arter tutulumu görülmedi. Literatüre göre çalışmamızda normal EKO bulgusu daha çok saptandı. Çalışmamızda kapak yetmezliği oranı literatüre göre düşüktü.

Çalışmamızda COVID-19 ilişkili grupta, normal EKO bulgusu %16,7, kapak yetmezliği %66,7, perikardiyal efüzyon %50 görüldü. Kapak yetmezlikleri içinde en sık mitral yetmezlik %66,7, triküspit yetmezlik %50, aort yetmezliği %33,3 mevcuttu. Kardiyak tamponad, koroner arter tutulumu görülmedi. Matsubara ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, EKO'da mitral yetmezlik %46, perikardiyal efüzyon %32 hastada görüldü(208). Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastaları üzerine yaptığı çalışmada, EKO'da mitral yetmezlik %35,8, koroner arter dilatasyonu ve anevrizması %21,1, perikardiyal efüzyon %28,9 hastada görüldü(211). Capone ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalardaki çalışmasında, EKO'da koroner arter tutulumu %48, LVEF düşüklüğü %58 hastada görüldü. Koroner arter tutulumu olan hastaların %9'unda koroner arter dilatasyonu ve %15'inde koroner arter anevrizması saptandı(219). Arslan ve arkadaşlarının Haziran 2020 ile Temmuz 2021 tarihlerinde 34 MIS-C'li çocukta tanı anı EKO bulgularını değerlendirdikleri çalışmada, normal EKO bulgusu %47,1, kapak yetmezliği %47,1, perikardiyal efüzyon %11,8, koroner arter tutulumu (dilatasyonu) %14,7, LVEF düşüklüğü (<%50) %11,8, LV fraksiyonel kısalma (<%30) %14,7 görüldü. Kapak yetmezliği olarak en sık mitral yetmezlik %35,3, triküspit yetmezlik %11,8 görüldü(224). Bizim çalışmamızda MIS-C grubunda, normal EKO bulgusu %7,7, kapak yetmezliği %65,4, perikardiyal efüzyon %30,8, koroner arter tutulumu %7,7 görüldü. Kapak yetmezlikleri içinde en sık mitral yetmezlik %61,5, triküspit yetmezlik %26,9, pulmoner yetmezlik %3,8 ve mitral valv prolapsusu %3,8 mevcuttu. Hastalarda kardiyak tamponad görülmedi. Koroner arter tutulumu olan hastalarda koroner arter dilatasyonu mevcuttu. Çalışmamızda MIS-C tanılı hastalarda anormal EKO bulguları, EKO'da kapak yetmezliği ve perikardiyal efüzyon literatüre göre daha fazla saptandı. Koroner arter tutulumu ise literatüre göre daha az görüldü. Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, hastaların EKO'da LVEF düşüklüğü %23,4, segmental duvar hareket anormallikleri %20,3, perikardiyal tutulum %35,9 saptandı(181). Marshall ve arkadaşlarının aşı sonrası miyokardit gelişen adolesanlarda yaptığı çalışmada, normal EKO

bulgusu %85,7, LVEF düşüklüğü %14 saptandı. Çalışmamızda aşı sonrası grupta normal EKO bulgusu %25, perikardiyal efüzyon %50, LVEF düşüklüğü %50 görüldü. Kapak yetmezliği, kardiyak tamponad ve koroner arter tutulumu görülmeydi. Çalışmamızda normal EKO bulgusu ve perikardiyal tutulum literatürden daha az görüldü. LVEF düşüklüğü literatürden fazla görüldü. COVID-19 ilişkisiz grupta, normal EKO bulgusu %42,9, kapak yetmezliği %42,9, perikardiyal efüzyon %7,1 görüldü. Kapak yetmezlikleri içinde en sık mitral yetmezlik %28,6, triküspit yetmezlik %21,4, aort yetmezliği %14,3 ve mitral valv prolapsusu %7,1 mevcuttu. Kardiyak tamponad ve koroner arter tutulumu görülmeydi.

Prasad ve arkadaşlarının, 2010 ve 2012 yıllarında Hindistan'da 28 akut miyokarditli çocuk hastada başvuru EKO'sunda LVEF ortalama $35,3 \pm 12,2$ iken tedaviden 3 ay sonra kontrol EKO'da LVEF ortalama $50,8 \pm 12,2$ saptanmıştır(225). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi grupta tanı anı LVEF $55,3 \pm 20,7$, 3 ay sonraki kontrolde bakılan LVEF $64,7 \pm 12,0$ şeklindeydi. Hastaların tedavi sonrası kontrol EKO'sunda LVEF'de düzelme olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi($<0,0001$). Tedavi sonrası LVEF'deki artış literatürle uyumlu saptandı.

Matsubara ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, tanı anı EKO'da LVEF %54 iken erken takipte ($5,2 \pm 3$ gün arayla) yapılan EKO'da LVEF %64 saptandı(208). Arslan ve arkadaşlarının Haziran 2020 ile Temmuz 2021 tarihlerinde 34 MIS-C'li çocukta EKO bulgularını değerlendirdikleri çalışmada, tanı anı EKO ortalama LVEF $59,6 \pm 8,2$ iken 3 ay sonraki kontrolde ortalama LVEF $64,3 \pm 6,9$ saptandı(224). Tanı ile kontrol EKO arasında anlamlı artış yoktu(224). Çalışmamızda MIS-C grubunda tanı anı EKO LVEF %60 iken kontrolde LVEF %70 saptandı. MIS-C grubunda tanı ile kontrol LVEF arasında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tanı ve kontrol EKO LVEF'deki artış literatürle uyumluydu. Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, tanı anı LVEF <50 saptandı(181). Bizim çalışmamızda aşı sonrası grupta tanı anı EKO LVEF %59,5 iken kontrolde LVEF %70,5 saptandı. Kontrol EKO'daki LVEF'de anlamlı artış olduğu görülmüştür. Tanı anı ve 3 ay sonra kontrolde ölçülen LVEF değerleri, gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı(sırasıyla $p=0,342$, $p=0,107$). Hasta gruplarının tanı ve kontrol LVEF değişimleri benzer oranda artış göstermemiştir($p=0,113$). Literatüre göre çalışmamızda tanı anı LVEF daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda COVID-19 öncesinde 2 hastaya (%18,2) kardiyak MRG çekildi. Çekilen 1 hastada (%50) miyokardiyal tutulum saptandı. Kardiyak MRG, akut miyokardit tanısında kullanılan noninvaziv bir yöntem olmakla birlikte çalışmamızda kardiyak MRG çekilen hasta sayısı azdır. Çalışmamızda COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan hastaların

%16,7'sine kardiyak MRG çekilmiştir. COVID-19 ilişkili tüm hastaların (%100) kardiyak MRG'si anormal sonuçlanmıştır. COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan tüm hastaların (%100) kardiyak MRG'si miyokardiyal tutulumla uyumludur.

MIS-C, en şiddetlisi kardiyak tutulum olmak üzere tüm sistemleri etkileyebilir. Kardiyak semptomların süresi belirsiz olup kalıcı veya uzun süreli olabilir. American College of Rheumatology Clinical Guidelines, hastalığın akut fazında geçici sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF %50) ile başvuran veya kalıcı LV işlev bozukluğu olan hastalarda MIS-C tanısından 2-6 ay sonra kardiyak MGR önermektedir. MIS-C hastalarında kardiyak MRG bulgularını araştıran az sayıda çalışma vardır. Buna göre Arslan ve arkadaşlarının Haziran 2020 ile Temmuz 2021 tarihlerinde 34 MIS-C'li çocukta tanıdan en az 3 ay sonra çekilen kardiyak MRG bulgularını değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %91,2'sine kardiyak MRG çekildi. %64,5'inin kardiyak MRG'si anormal sonuçlandı. Hastaların %12,9'unda LVEF düşüklüğü, %45,2'sinde perikardiyal efüzyon, sağ ventrikül disfonksiyonu %22,6, diskinezi %6,4 saptandı. Hastalarda geç gadolinyum doluşu ve koroner arter anormalliği saptanmadı(224). Sirico ve arkadaşlarının İtalya'daki bir hastanede 23 MIS-C tanısı alan çocuklara çekilen kardiyak MRG'lerinin retrospektif incelemesinde, hastaların %74'üne kardiyak MRG çekildi. Hastaların %6 miyokardiyal ödem, %12 perikardiyal efüzyon, %35 geç gadolinyum doluşu saptandı(226). Çalışmamızda MIS-C tanılı hastaların %61,5'ine kardiyak MRG çekilmiştir. MIS-C tanılı hastaların %37,5'inin kardiyak MRG'si anormal sonuçlanmıştır. MIS-C tanılı hastaların kardiyak MRG'sinde %50 EF düşüklüğü varken, %83,3 perikardiyal efüzyon saptanmıştır. Hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu, diskinezi, geç gadolinyum doluşu ve koroner arter anormalliği görülmedi. Çalışmamızda daha az hastaya kardiyak MRG çekilmiştir. Literatüre göre daha fazla hastanın kardiyak MRG'si normal saptandı. Çalışmamızda LVEF düşüklüğü ve perikardiyal efüzyon oranı literatüre göre daha fazla saptandı. Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, çekilen kardiyak MRG'de miyokardiyal ödem %82,5, geç gadolinyum doluşu %98,2 saptandı(181). Bozkurt ve arkadaşlarının aşı sonrası hastalara çektiği kardiyak MRG, tüm hastalarda (%100) miyokardiyal tutulumla uyumluydu(220). Tano ve arkadaşlarının aşı sonrası adölesanlarda yaptığı çalışmada, hastaların %37,5'ine kardiyak MRG çekildi. Hastaların hepsinin (%100) kardiyak MRG'si anormal sonuçlandı. Tüm hastaların (%100) kardiyak MRG'sinde miyokardiyal ödem ve geç gadolinyum doluşu saptandı. Hastaların kardiyak MRG LVEF'leri normaldi(215). Çalışmamızda kardiyak MRG, aşı sonrası hastaların %75'ine çekilmiştir. Aşı sonrası hastaların hepsinin (%100) kardiyak MRG'si anormal sonuçlanmıştır. Tüm hastaların (%100) kardiyak MRG'si miyokardiyal tutulumla uyumludur. Kardiyak MRG'de, aşı sonrası

1 hastada (%33,3) EF düşüklüğü saptanmıştır. Hastaların kardiyak MRG sonuçları LVEF'si düşük 1 hasta dışında literatürle uyumluydu. COVID-19 ilişkisiz grupta hastaların %50'sine kardiyak MRG çekilmiştir. COVID-19 ilişkisiz grupta, %71,4 kardiyak MRG anormal sonuçlanmıştır. COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan tüm hastaların kardiyak MRG'si miyokardiyal tutulumla uyumludur.

Bialek ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı hastalarla ilgili incelemesinde, hastaların %0,4'ü öldü(212). Çalışmamızda COVID-19 öncesi 3 hastada (%27,3) kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon gelişti. Kardiyojenik şok, septik şok, ARDS ve çoklu organ tutulumu görülmedi. Chao ve arkadaşlarının 67 COVID-19 tanılı çocuk hastada yaptığı analizde, %30,8 şiddetli sepsis, %23,1 septik şok, %77 ARDS, %38,5 akut böbrek hasarı görüldü. Hastaların %7,7'si öldü(218). Bizim çalışmamızda COVID-19 ilişkili grupta kalıcı kardiyak sistolik disfonksiyon %16,7, ARDS %33,3 ve çoklu organ tutulumu %16,7 saptandı. ARDS, diğer gruplara göre anlamlı fazla bulundu($p=0,014$). Ölen hasta olmadı. Literatüre göre sepsis, septik şok, ARDS gibi komplikasyonlar daha az görüldü. Mortalite literatüre göre daha azdı. Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastaları üzerine yaptığı çalışmada, hastalarda %75,9 şok, %10,3 konjestif kalp yetmezliği, %55,3 kardiyak sistolik disfonksiyon, %24,7 plevral efüzyon görüldü. Hastaların %0,5'i öldü(211). Dufort ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, hastalarda %10 şok, %53 kardiyak sistolik disfonksiyon, %10 akut böbrek hasarı gelişti. Hastaların %2'si öldü(209). Çalışmamızda MIS-C tanılı hastalarda septik şok %53,8 ve çoklu organ tutulumu %100 görüldü. Ölen hasta olmadı. MIS-C tanılı grupta tüm hastalarda saptanan septik şok ve çoklu organ tutulumu diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu($p<0,001$). Çalışmamızda literatüre göre hastalarda komplikasyonlar (kardiyak sistolik disfonksiyon, şok) daha az görüldü. Çalışmamızda mortalite daha düşük saptandı. Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, hastaların %1,6'sı öldü(181). Çalışmamızda aşı sonrası grupta komplikasyon görülmedi. Ölen hasta olmadı. Çalışmamızda literatüre göre mortalite daha düşüktü.

Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların çoğuna (%73) başvuruda %69 diüretik, %69 anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve %64 beta blokör başlanmıştır. Hastalara İVİG veya steroid tedavisi uygulanmamıştır(210). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi hastalara ASA %100, İVİG %90,9, NSAİİ %90,9, clexane %18,2 ve steroid %36,4 verilmiştir. Tedaviye dirençli hastaların %30'u 2. Kez İVİG almıştır.

COVID-19 pandemisinin başında kullanılan medikal tedaviler, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve ilaçların hastalık üzerindeki etkisinin gözlenmesi sonucunda değişikliklere gidilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalara verilen tedaviler güncel

rehberlere göredir. Pandeminin başında kullanılan klorokin tedavisi Sağlık Bakanlığı tarafından 2020’de kaldırılarak COVID-19 rehberinde favipiravir olarak düzenlenmiştir. Li ve arkadaşları tarafından COVID-19’lu hastalarda yapılan çalışmada, %81 interferon-alfa gibi antiviral ilaç, %57 ribavirin, %33 oseltamivir, %54 lopinavir/ritonavir, %37 antibiyotik, %15 İVİG, %13 steroid ve %31 geleneksel Çin tıbbı kullanılmış(213). Chao ve arkadaşlarının COVID-19’lu hastalarda yaptığı analizde, %18,2 hidroklorokin, %7,1 remdesivir, %15,2 steroid, %58 ampirik antibiyotik kullanıldı(218). Bizim  alışmamızda hastalar İVİG %83,3, ASA %66,7, NSAİİ %16,7, clexane %66,7 ve steroid %83,3 aldı. Tedaviye cevapsız olan hastaların %80’i 2. kez İVİG aldı. Çalışmamızda literatüre göre hastaların tedavisinde İVİG, ASA, NSAİİ, clexane ve steroid daha fazla kullanıldı. Tedaviye yanıtız olanlarda İVİG 2. kez kullanıldı. COVID-19 pandemisinin başında literatürde tedaviyle ilgili farklı yaklaşımlar ve uygulamalar olmuştur. COVID-19 viral bir hastalık olduğundan hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyon saptanmazsa antibiyotik kullanılmamalıdır. Bizim hastalarımızda sekonder bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmadan antibiyotik başlanmamıştır.

Literatürde MIS-C’li hastaların, Kawasaki hastalığıyla klinik ve laboratuvar benzerlikleri olduğundan hastalara Kawasaki hastalığının tedavi prensipleri uygulandı. Tedavi rejimi, şok veya koroner arter anevrizma riski daha yüksek hastalara IVIG ve aspirin tedavisine kortikosteroid tedavisinin eklenmesiyle oluşan başlangıç tedavisini içeriyordu. İVİG ve kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastalara biyolojik modifiye edici ilaç verildi. Bu tedavi protokolü, mortalite olmaksızın çoğu hastada hızlı klinik iyileşme ve inflamatuvar belirteçlerde azalma ile ilişkilendirildi.

Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastalarıyla ilgili çalışmasında, İVİG %87,9, ASA %57,1, clexane %46,5 ve steroid %73,2 verildi. Tedaviye cevapsız olan hastaların %43’  2. kez İVİG aldı(211). Capone ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalardaki çalışmasında, İVİG %100, ASA %88, steroid %70, clexane %42, anakinra %12, tocilizumab %9 ve infliximab %3 aldı. Tedaviye cevapsız olan hastaların %33’  2. kez İVİG aldı. Bu ilk tedavilere yanıtız hastaların %24’  biyolojik modifiye edici bir ilaçla tedavi gördü(219). Bizim  alışmamızda hastalar İVİG %100, ASA %100, clexane %100, steroid %100 ve anakinra %7,7 aldı. Hastaların %84,6’sı 2. kez İVİG aldı. Hastaların tedavisinde ASA, steroid, clexane literatüre göre daha fazla kullanıldı. Çalışmamızda literatüre göre tedaviye dirençli hastalar daha fazla olduğu için 2. Kez İVİG daha fazla verildi.

COVID-19 aşısı sonrası gelişen miyokarditin tedavisinde destekleyici tedavi, NSAİİ, kolşisin ve immünomodülatörler yer alır. Hem aşı güvenliği s rveyans veritabanlarında hem de vaka raporlarında klinik seyirler hafifti ve ölüm oranları düşüktü. Çoğu hasta konservatif

tedavi ile tamamen iyileşti. Ancak bazı vakalarda taburculuk sonrası kalıcı göğüs ağrısı semptomları veya subklinik rezidüel görüntüleme anormallikleri bildirildi. Rezidüel ejeksiyon fraksiyonunun bozulduğu durumlarda, kalp yetmezliği tedavileri düşünülmelidir. Kortikosteroidler en sık kullanılan immünomodülatördü. Ancak miyokardit tedavisindeki rolü tartışılrsa da perikarditte esas olarak tekrarlayan ataklar için kullanımı önerildi. İVİG esas olarak pediatrik vakalarda LVEF iyileştirmek ve ölüm veya kalp transplantasyon oranlarını azaltmak için kullanıldı. Aşılama programları ergenleri de kapsadığı için, hemodinamik dengesizliği veya ejeksiyon fraksiyonu etkilenmiş pediatrik vakalarda potansiyel bir tedavi olabilir. İVİG ve tocilizumab kombinasyonunun kritik erişkin vakada miyokardit için spesifik kanıta dayalı tedaviden ziyade, uygunsuz makrofaj aktivasyonu olan çeşitli sistemik otoimmün hastalıklarda kullanıldı. Hemodinamik instabilite ile birlikte fulminan miyokardit vakalarında mekanik kardiyak destek düşünülmelidir. Ayrıca miyokardit tanısı alan hastalara, ani kardiyak ölüm insidansı nedeniyle, iyileştikten sonraki 6 ay boyunca eforlu sporlardan kaçınmaları tavsiye edildi.

Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, hastalar kalp yetmezliği tedavisi %12,5, kolşisin %39,1, NSAİİ/ASA %45,3, steroid %12,5 aldı(181). Bizim çalışmamızda hastalar İVİG %25, NSAİİ %100, ASA %75, clexane %25, steroid %50 aldı. Tedaviye cevapsız hasta olmadığı için 2. kez İVİG verilmedi. Anakinra tedavisi ihtiyacı olmadı. Literatüre göre çalışmamızda İVİG, NSAİİ, ASA, steroid ve clexane tedavisi daha çok kullanıldı. COVID-19 ilişkisiz gruptaki hastalar İVİG %85,7, NSAİİ %78,6, ASA %92,9, clexane %7,1, steroid %28,6 ve anakinra %7,1 aldı. Hastaların %8,3'ü 2. kez İVİG aldı.

Arola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastane içi ölüm oranı %1,4 (n=3) idi. 1 hastaya (%0,5) acil kalp nakli yapıldı. 3 hastanın (%1,4) VAD ihtiyacı oldu. 13 hasta (%6,1) yoğun bakım ünitesinde tedavi gördü(204). Rodriguez-Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %35'inin inotrop desteğe ihtiyacı olurken, %26 mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Hastaların %2,5'inde ECMO/VAD, %2,5 pacemaker ile dolaşım desteği gerekti. Hastaların kardiyak nedenlere sekonder ölüm oranı %5 idi. Hastalarda kalp nakil olmadı(210). Klugman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ihtiyacı %53,7 (n=116) şeklindeydi. %35 inotrop desteği aldı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı %37,5 idi. Yoğun bakımda ölüm oranı %7,8 idi(205). Ghelani ve arkadaşlarının 514 miyokarditli hastada yaptığı çalışmada, %18,9 (n=97) hastada ECMO, %4,3 (n=22) hastada VAD ihtiyacı oldu. Hastaların %4,1'i (n=21) kalp nakli olurken %7,2'si (n=37) öldü(204). Bizim çalışmamızda yoğun bakıma yatan COVID-19 öncesi 1 hasta (%9,1) 8 gün pozitif inotrop desteği almıştır.

Plazmaferez, CRRT, ECMO, kalp nakli ya da VAD ihtiyacı olan hasta olmamıştır. 1 hastada (%9,1) noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur.

Li ve arkadaşlarının COVID-19'lu çocuklarda yaptığı analizde, hastaların %22'sinin oksijen gereksinimi, %9'unun mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu saptandı. %1 hasta öldü(213). Chao ve arkadaşlarının COVID-19'lu hastalarda yaptığı analizde, %15,4 hastanın inotrop desteği ihtiyacı oldu. Hastaların %53,9'unda oksijen desteği (HFNC) ihtiyacı oldu. Mekanik ventilasyon desteğine alınan hastaların %15,4'ünün noninvaziv mekanik ventilasyon, %46,2'sinin invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Hastalar ortalama 9 gün (minimum 7 – maksimum 14) invaziv mekanik ventilasyonda kaldı. 1 hastanın (%7,7) CRRT ihtiyacı oldu(218). Bizim çalışmamızda %50 hastada pozitif inotrop ihtiyacı olurken ortalama 4 gün (minimum 3 gün-maksimum 5 gün) pozitif inotrop desteği aldı. Hastaların %16,7'sinde oksijen desteği ihtiyacı oldu. Mekanik ventilasyon desteğine alınan hastaların %16,7'sinin noninvaziv mekanik ventilasyon, %33,3'ünün invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Hastalar ortalama 6,5 gün (minimum 4 gün– maksimum 9 gün) entübe kaldı. 1 hastanın (%16,7) plazmaferez ihtiyacı oldu. Hastaların CRRT, ECMO ihtiyacı olmadı. Godfred ve arkadaşlarının MIS-C hastaları üzerine yaptığı çalışmada, hastaların %65,2'si inotrop desteği aldı. Hastaların %52,5'inin herhangi bir solunum desteği ihtiyacı oldu. %18,7'si entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon desteğine alındı. Hastaların diyaliz ihtiyacı olmadı(211). Dufort ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, hastaların %62'si pozitif inotrop desteği aldı. Hastaların %16'sının HFNC ihtiyacı oldu. Hastaların %7 noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve %3 invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu(209). Capone ve arkadaşlarının MIS-C tanılı hastalardaki çalışmasında, hastaların %76'sı pozitif inotrop desteği aldı. Hastaların %34'ünde oksijen desteği veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. %18'i entübe oldu. Hastalar ortalama 3 gün (minimum 2 gün– maksimum 4 gün) entübe kaldı(219). Bizim çalışmamızda %61,5 hastada pozitif inotrop ihtiyacı olurken ortalama 2 gün (minimum 1 gün-maksimum 6 gün) pozitif inotrop desteği aldı. Hastaların pozitif inotrop alma oranı literatüre benzerdi. Hastaların %23,1'inde oksijen desteği ihtiyacı oldu. Literatüre göre daha düşük orandaydı. Mekanik ventilasyon desteğine alınan hastaların %23,1'inin noninvaziv mekanik ventilasyon, %7,7'sinin invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Literatüre göre çalışmamızda daha düşük oranda noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Hastalar ortalama 4 gün (minimum 4 gün– maksimum 4 gün) entübe kaldı. 1 hastanın (%3,8) plazmaferez ihtiyacı oldu. Hastaların CRRT, ECMO ihtiyacı olmadı. Bellos ve arkadaşlarının aşı sonrası çalışmasında, hastalarda %98,4 tam remisyon izlendi. Hastaların yoğun bakım ihtiyacı %7,8'di(181). Bizim çalışmamızda aşı sonrası grupta

yoğun bakımda tedavi gören hasta olmadı. COVID-19 ilişkisiz grupta invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 1 hasta, ortalama 42 gün invaziv mekanik ventilasyon desteği almıştır.



6. SONUÇLAR

1. 01.07.2017 - 01.07.2022 tarihleri arasında hastaneye başvurusunda miyokardit tanısı alıp Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde yatan hastalar, COVID-19 pandemisi öncesi miyokardit tanısı alan hastalar ve COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı alan hastalar (COVID-19 seyri sırasında miyokardit, MIS-C ilişkili miyokardit, COVID-19 aşısı sonrası gelişen miyokardit ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit) olarak ayrılmıştır. Çalışmadaki miyokardit tanısı alan hasta grupları sosyodemografik özellikleri, antropometrik verileri, başvuru anı vital bulguları, etiyoloji, tanı aldığı mevsim, başvuru yakınması, tanı öncesi hastalık, biyokimyasal parametreler, tanı testleri, EKG, EKO, kardiyak MRG bulguları, hastane ve yoğun bakım ünitesi yatış süresi, hastalığın şiddeti, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, uygulanan tedaviler, 3 ay sonra kontrol EKO bulguları, hastalığın prognozu, morbidite ve mortalite verileri, yoğun bakım risk faktörleri retrospektif olarak incelenerek değerlendirilmiştir.
2. 61 hastanın çoğu COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı almıştır. COVID-19 pandemisi sürecinde miyokardit tanısı alan hastaların çoğu MIS-C hastalarıydı. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti vardı.
3. Hastaların yaş ortalaması, COVID-19 öncesi grupta $9,8 \pm 6,6$ yaş (minimum 10 ay-maksimum 17 yaş), COVID-19 sonrası grupta ise $11,1 \pm 5,4$ yaş (minimum 1 ay-maksimum 17 yaş) idi. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastaların yarısından fazlasının 6 yaş üstünde olduğu saptandı. Özellikle COVID-19 sonrası grupta hastaların yarısından fazlasının 12 yaş üzerinde olduğu dikkat çekti. COVID-19 ilişkili grupta hastaların yaş grubu dağılımı, 0-2 yaş ve 12-18 yaş aralığında bimodal dağılım gösterdi. MIS-C grubu hastaların yarısından fazlası 6 yaş üzerindeydi. COVID-19 aşısının 12 yaş üstüne uygulanmasından dolayı aşı sonrası grupta tüm hastalar 12-18 yaş grubundaydı. COVID-19 ilişkisiz grupta hastaların yarısından fazlası 12 yaş üzerindeydi. MIS-C, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta ortalama tanı yaşı daha büyükken, COVID-19 ilişkili grupta daha küçük saptandı.
4. Mevsimsel dağılıma bakıldığında COVID-19 öncesi hastaların tanı aldığı mevsim dağılımında fark yokken, COVID-19 sonrası hastaların yaz hariç diğer mevsimlerde miyokardit tanısı aldığı saptandı. Bu sonuç yaz mevsiminde açık alanlarda bulunduğumuz için SARS-CoV-2'nin insanlar arasındaki yayılımının azalmasına bağlandı.

5. Hastaların başvuru anı vitallerinde COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan hastalar ve MIS-C hastalarında sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı anlamlı daha düşük, kalp tepe atımı ve vücut ısısı anlamlı daha yüksek saptandı(sırasıyla $p=0,006$, $p=0,001$, $p=0,036$, $p=0,040$). Bu hasta gruplarında septik şok tablosu nedeniyle hipotansiyon, taşikardi ve ateş sık gördüğümüz için sonuçlarla uyumlu saptanmıştır.
6. Tanı öncesi hastalığı olanlar COVID-19 sonrası hastalarda daha fazlaydı.
7. COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası hastalarda en sık başvuru yakınması üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri (boğaz ağrısı,burun akıntısı,hapşırık) ve göğüs ağrısı oldu. Göğüs ağrısı, bulantı-kusma, öksürük, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, konjonktival kızarıklık, idrar çıkışında azalma, döküntü ve genel durumda belirgin bozulma durumu gibi yakınmaların COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. COVID-19 ilişkili miyokardit tanılı hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri, göğüs ağrısı, öksürük ve genel durumda belirgin bozulma, MIS-C hastalarında en sık genel durumda belirgin bozulma, kas-eklem ağrısı, döküntü, üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri, COVID-19 ilişkisiz grupta ise en sık göğüs ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri görüldü. Aşı sonrası grupta tüm hastalarda göğüs ağrısı yakınması vardı.
8. COVID-19 öncesi hastalarda çoğunlukla hastalık şiddeti hafifken COVID-19 sonrası hastalarda orta-ağırıldı. COVID-19 pandemisi sonrası miyokardit tanısı alan hastaların kliniğinin daha ağır seyrettiği gözlemlendi. COVID-19 ilişkili grupta ve MIS-C hastalarında orta-ağır hastalık şiddeti anlamlı yüksek iken COVID-19 ilişkisiz ve aşı sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda hafif hastalık şiddeti istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p<0,001$).
9. Hastanede yatış süresi, COVID-19 öncesi ortalama 8 gün (minimum 4 gün- maksimum 40 gün) iken COVID-19 sonrası ortalama 10 gün (minimum 1 gün-maksimum 55 gün) idi. Hastane yatış süresi, COVID-19 sonrası grupta daha uzundu. COVID-19 ilişkili grup ve MIS-C hastalarının hastane yatış süresi, COVID-19 ilişkisiz ve aşı sonrası gruba göre anlamlı daha fazlaydı(sırasıyla $p=0,041$ $p=0,027$).
10. COVID-19 sonrası yoğun bakım ünitesi ihtiyacı anlamlı daha fazla saptandı($p=0,020$). Böylece COVID-19 pandemisinin hastalarda yoğun bakım ihtiyacını arttırdığı gösterildi. COVID-19 ilişkili grup ile MIS-C grubunda yoğun bakım ihtiyacı anlamlı daha yüksek saptandı($p=0,002$). Yoğun bakım yatış süresinde anlamlı fark bulunmadı.

11. Tanı anındaki laboratuvar verilerinden COVID-19 sonrası gruplarda lenfopeni, lökosit sayısı, CRP ve ESH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı(sırasıyla $p=0,022$, $p=0,013$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). COVID-19 sonrası gruplar içinde MIS-C hastalarında lökositoz, lenfopeni, CRP, ESH ve proBNP yüksekliği anlamlı bulundu(sırasıyla $p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$). COVID-19 sonrası gruplar içinde aşı sonrası grupta kardiyak markerlardan Troponin-T, CK ve CK-MB anlamlı daha yüksek saptandı($p<0,001$).
12. COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastalarda, COVID-19 sonrasına göre daha fazla oranda solunum virüs panelinde etken üredi. COVID-19 öncesi ve sonrası hastalara yapılan tanı testlerinden burun sürüntüsü, viral seroloji testi, kültür antibiyogramda üreme olmayıp idrar toksikoloji testi negatif saptandı.
13. EKG bulgularına bakıldığında COVID-19 öncesi miyokardit tanısı alan hastaların yarısından fazlasının EKG'si normaldi. En sık EKG patolojisi ST-T değişikliği idi. COVID-19 sonrası hastaların yarısından fazlasının EKG'sinde patoloji vardı. En sık EKG patolojisi aritmi ve ST-T değişikliği idi. En sık EKG bulgusu COVID-19 ilişkili miyokardit tanısı alan hastalarda ST-T değişikliği iken MIS-C ve aşı sonrası grupta aritmiydi. EKG bulguları açısından anlamlı fark saptandı($p=0,005$).
14. Hastaların tanı anı EKO incelemesinde COVID-19 öncesi ve COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastaların çoğunun EKO'su anormaldi. En sık görülen kapak yetmezliği, mitral yetmezlikti. COVID-19 öncesinde perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve koroner arter tutulumu görülmezken COVID-19 sonrası miyokardit tanısı alan hastalarda perikardiyal efüzyon, koroner arter tutulumu görüldü. COVID-19 öncesi ve sonrası her iki grupta da tedavi sonrası 3. ay kontrol EKO'da LVEF'de düzelme olduğu ve farkın anlamlı olduğu tespit edildi($p<0,0001$). COVID-19 ilişkili grup, MIS-C hastaları ve COVID-19 ilişkisiz grupta en sık kapak yetmezliği mitral yetmezlikti. Aort yetmezliği, COVID-19 ilişkili grupta diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı($p=0,019$). COVID-19 sonrası EKO'da saptanan koroner arter tutulumu MIS-C hastalarında görüldü. COVID-19 sonrası tanı anı ve 3 ay sonra kontrol LVEF değerlerinde MIS-C grubunda anlamlı artış varken, diğer gruplarda bu artış anlamlı bulunmamıştır.
15. COVID-19 sonrasında kardiyak MRG çekilen hastalar anlamlı olarak fazla saptandı($p=0,031$). COVID-19 sonrası MIS-C tanılı hastalar, aşı sonrası grup ve COVID-19 ilişkisiz hastaların yarısından fazlasına çekildi. COVID-19 sonrası, COVID-19 ilişkili ve aşı sonrası hastaların hepsinde, COVID-19 ilişkisiz hastaların yarısından fazlasında

kardiyak MR'da anormallik saptandı. COVID-19 öncesinde EF düşüklüğü olan hasta yokken, COVID-19 sonrasında EF düşüklüğü saptandı. COVID-19 ilişkili, aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan tüm hastaların kardiyak MRG'si miyokardiyal tutulumla uyumluydu. MIS-C tanılı hastaların kardiyak MRG'sinde EF düşüklüğü ve perikardiyal efüzyon saptandı.

16. COVID-19 sonrası hastalarda daha çok komplikasyon görüldü. Miyokardit tanılı hastaların prognozunda septik şok ve çoklu organ tutulumu COVID-19 sonrasında daha fazla saptandı. MIS-C grubunda, septik şok ve çoklu organ tutulumu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). ARDS, COVID-19 ilişkili hastalarda diğer gruplara göre anlamlı fazla bulundu($p=0,014$). COVID-19 öncesi ve sonrası ölen hasta olmadı.
17. COVID-19 öncesi ve sonrası miyokardit tanısı alan hastalara İVİG, NSAİİ, ASA, clexane ve steroid tedavisi verildi. COVID-19 sonrası hastalarda clexane ve steroid kullanımı COVID-19 öncesine göre anlamlı yüksek saptandı(sırasıyla $p=0,008$, $p=0,030$). COVID-19 sonrasında COVID-19 ilişkili ve MIS-C hastalarında clexane ve steroid kullanımı anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). COVID-19'da NSAİİ önerilmediği için COVID-19 sonrası kullanımı azaldı. COVID-19 öncesi hastalarda NSAİİ kullanımı anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). Aşı sonrası ve COVID-19 ilişkisiz grupta NSAİİ kullanımı diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı($p<0,001$). MIS-C ve COVID-19 ilişkisiz grupta ASA kullanımı anlamlı yüksek saptandı($p=0,015$). COVID-19 sonrası tedaviye dirençli daha çok hasta olduğu için 2. kez İVİG daha çok verildi. COVID-19 ilişkili grup ve MIS-C hastalarında 2. kez İVİG kullanımı anlamlı daha yüksek saptandı($p<0,001$). COVID-19 öncesi anakinra kullanımı yokken COVID-19 sonrasında tedaviye dirençli hastalara kullanıldı.
18. COVID-19 sonrası yoğun bakım yatışında hastaların pozitif inotrop desteği ihtiyacında anlamlı artış saptandı($p=0,045$). COVID-19 ilişkili grup ve MIS-C hastalarında pozitif inotrop desteği ihtiyacı anlamlı daha fazla saptandı($p=0,015$). Pozitif inotrop süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
19. COVID-19 öncesinde plazmaferez, CRRT ve ECMO ihtiyacı olmadı. COVID-19 sonrasında plazmaferez ihtiyacı, COVID-19 ilişkili 1 hastada ve MIS-C tanılı 1 hastada oldu. COVID-19 ilişkisiz miyokardit tanısı alan 1 hastanın da CRRT ihtiyacı oldu. ECMO alan hasta olmadı.

20. COVID-19 öncesi oksijen desteği ihtiyacı olmazken 1 hastada noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. COVID-19 sonrası izlemde hastalarda nazal oksijen desteği, non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. COVID-19'a bağlı hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacında artış olduğu saptandı. COVID-19 ilişkili hastaların yarısında mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Aşı sonrası grupta oksijen desteği veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı. Hastaların invaziv mekanik ventilasyon süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. İzlemde entübe olan hastalar içinde, en uzun süre invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ortalama 42 gün ile COVID-19 ilişkisiz hasta oldu.
21. Yoğun bakım ünitesi ihtiyacının olası öngörücüleri olabilecek tanı yaşı, cinsiyet, lökosit sayısı, CRP, ESH, troponin-T, proBNP değişkenleri incelenerek CRP ve ProBNP en iyi tahminleyen değişkenler olarak belirlendi(sırasıyla $p=0,020$ ve $p<0,001$). ProBNP'nin, CRP'ye göre sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek saptandığından yoğun bakıma yatışta ProBNP'nin değerlendirmeye alınması daha çok yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010 Jun;22(3):278–83.
2. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in Children. *Heart Failure Clinics*. 2010 Oct 1;6(4):483–96.
3. Cooper LT. *Medical Progress Myocarditis*. 2009 Apr.
4. Magnani S, Muser D, Carugo S. Editorial commentary: Acute myocarditis: An overview on emerging evidence. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021 Aug 1;31(6):380–1.
5. May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiology in the Young* [Internet]. 1994;21:241–51. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1047951110001964>
6. Shah HP, Frye R, Chang S, Faherty E, Steele J, Karnik R. Challenges of Diagnosing Viral Myocarditis in Adolescents in the Era of COVID-19 and MIS-C. *Case Reports in Pediatrics*. 2021 Oct 4;2021:1–7.
7. Bejiqi R, Retkoceri R, Maloku A, Mustafa A, Bejiqi H, Bejiqi R. The diagnostic and clinical approach to pediatric myocarditis: A review of the current literature. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019 Jan 15;7(1):162–73.
8. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Failure Reviews*. 2013;18:673–81.
9. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
10. T.C.Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Covid-19 [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
11. May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: A review of the current literature. Vol. 21, *Cardiology in the Young*. 2011. p. 241–51.
12. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and

proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020 Sep 1;17(9):1463–71.

13. Alsohime F, Temsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. Vol. 13, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1791–6.
14. Yasuhara J, Kuno | Toshiki, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:2565–75.
15. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2021;4(6):1–13. Available from: <https://jamanetwork.com/>
16. Fernando Dominguez, Uwe Köhl, Burkert Pieske, Pablo Garcia-Pavia, Carsten Tschöpe. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* [Internet]. 2016;69(2):178–87. Available from: <https://www.revespcardiol.org/en-update-on-myocarditis-inflammatory-cardiomyopathy-articulo-S1885585715004399>
17. Richardson P, McKenna RW, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2.
18. Camacho JH, Contreras JP, Díaz P v., Franco JA. Miocarditis en Pediatría. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jun 3];24(5):496–504. Available from: https://rccardiologia.com/previos/RCC%202017%20Vol.%2024/RCC_2017_24_5_SEP-OCT/RCC_2017_24_5_496-504.pdf
19. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology [Internet]. Vol. 21, *Cardiovasc Pathol*. 2012 [cited 2022 Jun 12]. p. 245–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22137237/>

20. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circulation Research* [Internet]. 2016 Feb 5;118(3):496–514. Available from: <http://circres.ahajournals.org>
21. Kadkhodayan A, Chareonthaitawee P, Raman S v., Cooper LT. Imaging of Inflammation in Unexplained Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016 May 1;9(5):603–17.
22. Leone O, Pieroni M, Rapezzi C, Olivotto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02615-8>
23. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in Children. *Heart Failure Clinics*. 2010 Oct 1;6(4):483–96.
24. Piccirillo F, Watanabe M, di Sciascio G. Diagnosis, treatment and predictors of prognosis of myocarditis. A narrative review. *Cardiovascular Pathology*. 2021 Sep 1;54:107362.
25. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric Myocarditis: Emergency Department Clinical Findings and Diagnostic Evaluation. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Jun 27];120(6):1278–85. Available from: </pediatrics/article/120/6/1278/70582/Pediatric-Myocarditis-Emergency-Department>
26. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Current Opinion in Pediatrics* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jun 3];22(3):278–83. Available from: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fulltext/2010/06000/Update_on_myocarditis_in_children.6.aspx
27. Wheeler DS, Kooy NW. A formidable challenge: The diagnosis and treatment of viral myocarditis in children. *Critical Care Clinics*. 2003 Jul 1;19(3):365–91.
28. Wakafuji S., Okada R., Bussani R. et al. Twenty Year Autopsy Statistics of Myocarditis Incidence in Japan. *Japanese Circulation Journal*. 1986;50:1288–93.
29. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Malone M, Burch M, Sebire NJ. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2022 Jun 28];93(7):594–8. Available from: <https://adc.bmj.com/content/93/7/594>
30. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, O’Connell JB, Herskowitz A, McManus BM, et al. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patient enrolment. *European Heart Journal* [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2022 Jun 27];16(suppl_O):162–7. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/16/suppl_O/162/441846

31. Gregers Winkel B, Risgaard B, Sadjadieh G, Bundgaard H, Haunsø S, Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death in children (1-18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *European Heart Journal* [Internet]. 2014;35:868–75. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/13/868/633740>
32. Durani Y, Giordano K, Goudie BW. Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2010 Dec 1;57(6):1281–303.
33. Canter CE, Simpson KE. Challenges and Opportunities in Pediatric Heart Failure and Transplantation. *Circulation* [Internet]. 2014 Jan 7;129(1):115–28. Available from: <http://circ.ahajournals.org>
34. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010 Jan 1;52(4):274–88.
35. Razzano D, Fallon JT. Myocarditis: somethings old and something new. *Cardiovascular Pathology*. 2020 Jan 1;44:107155.
36. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020 Sep 1;17(9):1463–71.
37. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular Pathology*. 2012 Jul 1;21(4):245–74.
38. Arava S, Ray R, Seth S, Ali F, Jain P. Myocarditis: Pathologist’s perspective [Internet]. *Journal of the Practice Cardiovascular Sciences*. 2015 [cited 2022 Jul 3]. p. 161–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/282388326_Myocarditis_Pathologist’s_Perspective
39. Pankuweit S, Portig I, Maisch B. Pathophysiology of Cardiac Inflammation: Molecular Mechanisms. *Herz*. 2002;27:669–76.
40. Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis [Internet]. 2001. Available from: <http://www.circulationaha.org>
41. Woodruff JF. Viral Myocarditis. 1980.

42. Klingel K, Hohenadl C, Canut A, Albrecht M, Seemann M, Malls G, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: Quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation (coxsackievirus B3/picornavirus/in situ hybridization/mouse model/digital image analysis). Vol. 89, Medical Sciences. 1992.
43. Kawai C. From Myocarditis to Cardiomyopathy: Mechanisms of Inflammation and Cell Death Learning From the Past for the Future [Internet]. 1999. Available from: <http://ahajournals.org>
44. Merchant Q, Haque A, Hasan BS. Management of acute myocarditis in children [Internet]. The Journal Of The Pakistan Medical Association. 2013 [cited 2022 Jun 13]. p. 803–11. Available from: https://jpma.org.pk/article-details/4257?article_id=4257
45. Freimuth P, Philipson L, Carson SD. The coxsackievirus and adenovirus receptor. Current Topics in Microbiology and Immunology [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 2];323:67–87. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-75546-3_4
46. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012 Feb 28;59(9):779–92.
47. Shi Y, Chen C, Lisewski U, Wrackmeyer U, Radke M, Westermann D, et al. Cardiac Deletion of the Coxsackievirus-Adenovirus Receptor Abolishes Coxsackievirus B3 Infection and Prevents Myocarditis In Vivo. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2009 Apr 7 [cited 2022 Jul 2];53(14):1219–26. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2008.10.064>
48. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, Wang X, Dekkers D, Houtsmuller A, et al. Human Coxsackie-Adenovirus Receptor Is Colocalized With Integrins $\alpha 3$ and $\alpha 5$ on the Cardiomyocyte Sarcolemma and Upregulated in Dilated Cardiomyopathy Implications for Cardiotropic Viral Infections. Circulation [Internet]. 2001 Jun 2;275–80. Available from: <http://www.circulationaha.org>
49. Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. Circulation [Internet]. 2001;1076–82. Available from: <http://www.circulationaha.org>
50. Leuschner F, Katus HA, Kaya Z. Autoimmune myocarditis: Past, present and future. Journal of Autoimmunity. 2009 Nov 1;33(3–4):282–9.

51. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *European Heart Journal* [Internet]. 2008;29:2073–82. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/29/17/2073/577040>
52. Demir M, Tasal A, Şan M. Miyokardit. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 2];26:441–8. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-miyokardit-46527.html>
53. Hazebroek M, Dennert R, Heymans S. Virus infection of the heart – unmet therapeutic needs. *Antiviral Chemistry Chemotherapy*. 2012;22(6):249–53.
54. Cooper LT, Rader V, Ralston NVC. The Roles of Selenium and Mercury in the Pathogenesis of Viral Cardiomyopathy. 2007.
55. Ilbäck NG, Wesslén L, Fohlman J, Friman G. Effects of methyl mercury on cytokines, inflammation and virus clearance in a common infection (Coxsackie B3 myocarditis). *Toxicology Letters*. 1996 Dec 1;89(1):19–28.
56. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 3];2(8):336–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8796919/>
57. Kosanke MW, Cunningham Y, Li JS, Heuser LC, Cunningham SD. Mimicry and Antibody-Mediated Cell Signaling in Autoimmune Myocarditis. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2006 Jul 3;177:8234–40. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/177/11/8234>
58. Marty RR, Dirnhofer S, Mauermann N, Schweikert S, Akira S, Hunziker L, et al. MyD88 Signaling Controls Autoimmune Myocarditis Induction. *Circulation* [Internet]. 2006;113:258–65. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.105.564294/DC1>.
59. Bianco KW, Broman NR, Rose ML, Guler DL, Ligons Y, Wang M. Two Autoimmune Diabetes Loci Influencing T Cell Apoptosis Control Susceptibility to Experimental Autoimmune Myocarditis. *J Immunol References* [Internet]. 2022;174:2167–73. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/174/4/2167><http://www.jimmunol.org/content/174/4/2167.full#ref-list-1>
60. Lozano MD, Rubocki RJ, Wilson JE, McManus BM, Wisecarver JL. Human leukocyte antigen class II associations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.

- Myocarditis Treatment Trial Investigators. J Card Fail [Internet]. 1997 [cited 2022 Jul 3];3(2):97–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9220309/>
61. Limas C, Limas CJ, Boudoulas H, Bair R, Graber H, Sparks L, et al. Anti- β -receptor antibodies in familial cardiomyopathy: Correlation with HLA-DR and HLA-DQ gene polymorphisms. American Heart Journal. 1994 Feb 1;127(2):382–6.
 62. Caforio ALP, Illiceto S. Genetically determined myocarditis: Clinical presentation and immunological characteristics. Current Opinion in Cardiology [Internet]. 2008 May [cited 2022 Jul 3];23(3):219–26. Available from: https://journals.lww.com/co-cardiology/Fulltext/2008/05000/Genetically_determined_myocarditis__clinical.8.aspx
 63. Smith SC, Allen PM. The role of T cells in myosin-induced autoimmune myocarditis. Clin Immunol Immunopathol [Internet]. 1993 [cited 2022 Jul 3];68(2):100–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8358855/>
 64. Hayward SL, Bautista-Lopez N, Suzuki K, Atrazhev A, Dickie P, Elliott JF. CD4 T Cells Play Major Effector Role and CD8 T Cells Initiating Role in Spontaneous Autoimmune Myocarditis of HLA-DQ8 Transgenic IAb Knockout Nonobese Diabetic Mice. The Journal of Immunology [Internet]. 2006 Jun 15 [cited 2022 Jul 3];176(12):7715–25. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/176/12/7715>
 65. Ünal N. Miyokarditler. Klinik Pediatri. 2002;1(3):114–21.
 66. Vashist S, Singh GK. Acute Myocarditis in Children: Current Concepts and Management. 2009.
 67. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast Media-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Visualizes Myocardial Changes in the Course of Viral Myocarditis [Internet]. 1998. Available from: <http://ahajournals.org>
 68. Dancea AB. Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician [Internet]. 2001 Oct. Available from: <https://academic.oup.com/pch/article/6/8/543/2660370>
 69. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. The American Journal of Emergency Medicine. 2009 Oct 1;27(8):942–7.
 70. Bohn D, Benson L. Diagnosis and Management of Pediatric Myocarditis. Toronto; 2002.

71. Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis: diagnosis, aetiology and management [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA207829035&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=00126667&p=HRCA&sw=w&userGroupName=anon%7E86905422>
72. Feldman MA, McNamara D. Myocarditis. Review Article Medical Progress. 2000 Nov.
73. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1475–87.
74. P Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal [Internet]. 2013;34:2636–48. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/33/2636/408735>
75. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? European Heart Journal [Internet]. 2011;32:897–903. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/32/7/897/2398391>
76. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2022 Jul 15];30(5):1354–9. Available from: [https://www.jacc.org/doi/10.1016/S0735-1097\(97\)00317-3](https://www.jacc.org/doi/10.1016/S0735-1097(97)00317-3)
77. Caforio ALP, Goldman JH, Haven AJ, Baig KM, Libera LD, McKenna WJ, et al. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis [Internet]. Vol. 18, European Heart Journal. 1997. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/18/2/270/473003>
78. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. European Journal of Heart Failure. 2011;13:398–405.

79. Buiatti A, Merlo M, Pinamonti B, de Biasio M, Bussani R, Sinagra G. Clinical presentation and long-term follow-up of perimyocarditis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013 Mar;14(3):235–41.
80. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):227–32.
81. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. Vol. 53, *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. p. 1475–87.
82. Uziębło-Życzkowska B, Mielniczuk M, Ryzek R, Krzesiński P. Myocarditis successfully diagnosed and controlled with speckle tracking echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* [Internet]. 2020;18(19). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00203-4>
83. Uppu SC, Shah A, Weigand J, Nielsen JC, Ko H, Parness IA, et al. Two-Dimensional Speckle-Tracking-Derived Segmental Peak Systolic Longitudinal Strain Identifies Regional Myocardial Involvement in Patients with Myocarditis and Normal Global Left Ventricular Systolic Function. *Pediatric Cardiology*.
84. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadou C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018 Nov 1;11(11):1583–90.
85. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001 May 1;85(5):499–504.
86. Esler L, Cooper TC, Erland G, Erry JB, Alpert R, Habetz S. Idiopathic Giant-cell Myocarditis-Natural History And Treatment. *The New England Journal of Medicine*. 1997.
87. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *European Heart Journal* [Internet]. 2007 Oct 24;28:3076–93. Available from: www.escardio.org

88. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, Laohaprasittiporn D, Kangkagate C, Punlee K, et al. Cardiac Troponin T: A Marker in the Diagnosis of Acute Myocarditis in Children. *Pediatric Cardiology*. 2005;26:45–9.
89. Morgera T, di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *American Heart Journal*. 1992 Aug 1;124(2):455–67.
90. Hahn L, Kligerman S. Cardiac MRI Evaluation of Myocarditis. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019;21(11):69.
91. Das BB, Akam-Venkata J, Abdulkarim M, Hussain T. Parametric Mapping Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Myocarditis in Children in the Era of COVID-19 and MIS-C. *Children* [Internet]. 2022;9:1–17. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
92. Isaak A, Bischoff LM, Faron A, Endler C, Mesrobian N, Sprinkart AM, et al. Multiparametric cardiac magnetic resonance imaging in pediatric and adolescent patients with acute myocarditis. *Pediatric Radiology* [Internet]. 2021;51:2470–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05169-7>
93. Martins DS, Ait-Ali L, Khraiche D, Festa P, Barison A, Martini N, et al. Evolution of acute myocarditis in a pediatric population: An MRI based study. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2022 Aug 2];329:226–33. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S016752732034300X/fulltext>
94. Gutberlet M, Lücke C. Original versus 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* [Internet]. 2019;1(3). Available from: <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190010>
95. Shah Z, Vuddanda V, Rali AS, Pamulapati H, Masoomi R, Gupta K. National Trends and Procedural Complications from Endomyocardial Biopsy: Results from the National Inpatient Sample, 2007–2014. *Cardiology* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jul 16];141(3):125–31. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/493786>
96. Cooper LT. Giant Cell and Granulomatous Myocarditis. *Heart Failure Clinics*. 2005 Oct 1;1(3):431–7.
97. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Usefulness of Immunosuppression for Giant Cell Myocarditis. *American Journal of Cardiology*. 2008 Dec 1;102(11):1535–9.

98. Japanese Circulation Society (JCS) Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009). *Circulation Journal* [Internet]. 2011;75:734–43. Available from: <http://www.>
99. Køber L, Denmark GYH, Lip A pietro, Maggioni I, Parkhomenko A, Pieske BM. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* [Internet]. 2012;33:1787–847. Available from: www.escardio.org/guidelines
100. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy in Athletes: Diagnosis, Management, and Recommendations for Sport Activity. *Cardiology Clinics*. 2007 Aug 1;25(3):423–9.
101. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* [Internet]. 2005;26(14):1422–45. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/26/14/1422/560900>
102. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 17];28(18):639–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726042/>
103. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Sebastiani M, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Aug 24;2020(8).
104. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* [Internet]. 1994 [cited 2022 Jul 17];89(1):252–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.89.1.252>
105. W M Ason JA, Ohn O JB, Onnell C, Hvie Erskowitz AH, Oel R Ose NR, Ruce M C M Anus BM, et al. A Clinical Trial Of Immunosuppressive Therapy For Myocarditis. Vol. 333. 1995.

106. Wang YX, da Cunha V, Vincelette J, White K, Velichko S, Xu Y, et al. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon- β and - α 2 in coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Jul 17];293(1). Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00154.2007>
107. Kühl U, Pauschinger M, Peter J, Schwimmbeck L, Seeberg B, Lober C, et al. Interferon Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2003;107:2793–8. Available from: <http://www.circulationaha.org>
108. Cascella M, Rajnik M, Aleem A et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet]. *StatPearls*. 2022 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#!po=57.7381>
109. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*. 2020 Sep 15;883.
110. Thabet F, Chehab M, Bafaqih H, Almohaimeed S. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children Case Report. *Saudi Med J* [Internet]. 2015;36(4):484–6. Available from: www.smj.org.sa
111. Chan-Yeung epidemiology M, Xu R h, Chan-Yeung M, Chan-yeung M. SARS: epidemiology [Internet]. Vol. 8, Article SARS. 2003. Available from: <http://www.who.int/csr/sars/>
112. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
113. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.
114. Hu Y, Liang W, Liu L, Li L. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* . 2020 Apr 30;382(18):1708–20.

115. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.982637>
116. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* . 2020;
117. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW, et al. Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center. *medRxiv* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2022 Jul 25];2020.03.23.20039446. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20039446v2>
118. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2022 Jul 26];382(10):970. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001431/>
119. Medical Association A. Letters Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>
120. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2020;26(6):1337–9. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
121. Medical Association A. Letters Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020;323(18):1843–4. Available from: <https://jamanetwork.com/>
122. Medical Association A. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. 2016; Available from: <https://www.who.int/tdr/news/2016/ethical-issues-in-inf-dis-outbreaks/en/>
123. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology* [Internet].

124. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. 2020 May.
125. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of Travel Medicine* [Internet]. 2020;1–4. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article/27/2/taaa020/5735321>
126. Albuquerque J, Neto F, Marcondes-Braga FG, Moura LZ, Melo A, de Figueiredo S, et al. Coronavirus Disease-19 and the Myocardium. *Brazilian Society of Cardiology* [Internet]. 2020;114(6):1051–7. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20200373>
127. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
128. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020 Sep 1;17(9):1463–71.
129. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children’s heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020;179:1079–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03699-0>
130. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, de Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* [Internet]. 2020;0:1–5. Available from: <http://heart.bmj.com/>
131. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *Journal of Virology* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2022 Jul 24];77(16):8801–11. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003>

132. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
133. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* [Internet]. 2005 Jul 7 [cited 2022 Jul 26];436(7047):112–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001071/>
134. Gorder K, Young W, Kapur NK, Henry TD, Garcia S, Guddeti RR, et al. Mechanical Circulatory Support in COVID-19. *Cardiology Clinics*. 2022 Aug;
135. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jul 27];318(5):H1084–90. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00217.2020>
136. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
137. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92:791–6.
138. Rezaei N. COVID-19 affects healthy pediatricians more than pediatric patients. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1017/>
139. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Vol. 24, *Journal of Advanced Research*. Elsevier B.V.; 2020. p. 91–8.
140. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2022 Jul 27];172(9):577–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307344/>
141. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty* [Internet]. 2020;9(29):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>

142. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT. JAMA [Internet]. 2020;323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
143. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/19/1858/5813284>
144. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. 2020; Available from: <https://jamanetwork.com/>
145. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2020;34(5):212–3. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.19011>.
146. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World Journal of Pediatrics [Internet]. 2020;16:240–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
147. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Nih. 2021 [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
148. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 24];145(6). Available from: [/pediatrics/article/145/6/e20200702/76952/Epidemiology-of-COVID-19-Among-Children-in-China](https://pediatrics/article/145/6/e20200702/76952/Epidemiology-of-COVID-19-Among-Children-in-China)
149. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA [Internet]. 2020 May 12 [cited 2022 Jul 22];323(18):1843–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
150. Danişma B, Çalışması K. ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ.
151. Centers for Disease Control and Prevention Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 22]. Available from:

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM29085

152. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(6):450–60.
153. Rostad CA, Chahrودي A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macoy L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jul 23];146(6). Available from: [/pediatrics/article/146/6/e2020018242/33524/Quantitative-SARS-CoV-2-Serology-in-Children-With](#)
154. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2022 Jul 23];181(7):1489. Available from: [/pmc/articles/PMC7237901/](#)
155. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Reports Medicine* [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2022 Jul 23];1(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835303/>
156. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020 May;581(7809):465–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
157. Qu J, Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, et al. Clinical Infectious Diseases Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases®* [Internet]. 2020;71(16):2255–63. Available from: <https://www.who.int/docs/>
158. Matuchansky C. Mucosal immunity to SARS-CoV-2: a clinically relevant key to deciphering natural and vaccine-induced defences. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1724–6.
159. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Science Immunology*. 2020 Oct 8;5(52).

160. Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak ; Gosia, Chukwuma U, Geibe JR, Hawkins RJ, et al. SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members-USS Theodore Roosevelt, April 2020 [Internet]. 2020 May. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr>
161. Ogega CO, Skinner NE, Blair PW, Park HS, Littlefield K, Ganesan A et al. Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. The Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2021 Apr 1;131(7). Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI145516DS1>
162. Milani GP, Dioni L, Favero C, Cantone L, Macchi C, Delbue S, et al. Serological follow-up of SARS-CoV-2 asymptomatic subjects. Sci Rep [Internet]. 2020 Nov 18;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77125-8>
163. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, et al. The Journal of Infectious Diseases Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. The Journal of Infectious Diseases ® [Internet]. 2020;222:1265–74. Available from: <https://www.federa.org/federa-english>
164. Selhorst P, van Ierssel SH, Michiels J, Mariën J, Bartholomeeusen K, Dirinck E, et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection of a Healthcare Worker in a Belgian Nosocomial Outbreak Despite Primary Neutralizing Antibody Response. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2020;73(9):2985–91. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/73/9/e2985/6033730>
165. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. The Lancet Infectious Diseases. 2020 May 1;20(5):565–74.
166. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Abdolreza Esmaeilzadeh |, et al. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. The Journal of Gene Medicine [Internet]. 2021;23(2). Available from: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
167. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19 A Simple, Quantitative, Reproducible Method. J Ultrasound Med [Internet]. 2020;39:1413–9. Available from: www.aium.org

168. de Souza WM, Buss LF, Candido D da S, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 3];4(8):856–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737472/>
169. de Souza TH, Nadal JA, N Nogueira RJ, Pereira RM, Brandão MB, Leopoldo Mandic S, et al. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(8):1892–9.
170. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, Kwong RY, Simonetti O, Plein S, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2020;22(61):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00656-6>
171. Singh VK, Mishra A, Singh S, Kumar P, Singh M, Jagannath C, et al. Emerging Prevention and Treatment Strategies to Control COVID-19. *Pathogens* [Internet]. 2020;9(501):1–16. Available from: www.mdpi.com/journal/pathogens
172. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. Vol. 84, *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2020.
173. Panzeri Carlotti AP de C, de Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics*. 2020 Jan 1;75:e1894.
174. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The new england journal of medicine*. 2020;382(24).
175. Association SoPoHM, Association SoPoWM. Recommendation for the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei (Trial version 1). Hubei Pediatric Medical Quality Control Center. 2020;22(2):96–9.
176. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e30–1.

177. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2022 Aug 3];325(17):1731–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764378/>
178. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018 Feb 1;36(2):226–33.
179. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020;1–14. Available from: www.nature.com/nrmicro
180. Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? *Children* [Internet]. 2021;8(607):1–10. Available from: <https://doi.org/10.3390/children>
181. Bellos I, Karageorgiou V, Viskin D. Myocarditis following mRNA Covid-19 vaccination: A pooled analysis. *Vaccine*. 2022 Mar 15;40(12):1768–74.
182. Marschner CA, Shaw KE, Tijmes FS, Fronza M, Khullar S, Seidman MA, et al. Myocarditis Following COVID-19 Vaccination. *Cardiology Clinics*. 2022 Aug 1;40(3):375–88.
183. Hahn WO, Wiley Z. COVID-19 Vaccines. Vol. 36, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2022. p. 481–94.
184. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2022 Jul 31];70(27):977–82. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.htm>
185. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *The New England Journal of Medicine* . 2021;385(23):2132–9.

186. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA* [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2022 Jul 30];326(16):1606–13. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785009>
187. Malviya A, Mishra A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement-A Scoping Review. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00650-0>
188. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020 May 23 [cited 2022 Jul 28];395(10237):1607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422321/>
189. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771–8.
190. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The new england journal of medicine*. 2020;383:334–46.
191. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current Allergy and Asthma Reports* [Internet]. 2022;22:53–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>
192. Kwak JH, Lee SY, Choi JW. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Clin Exp Pediatr* [Internet]. 2021;64(2):68–75. Available from: <https://doi.org/10.3345/cep.2020.01900>
193. HAN Arşivi - 00432 | Sağlık Uyarı Ağı (HAN) [Internet]. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
194. Cohen R, Tamimi ORJ, Song G, Liu K, Yu J. Global Myocardial Strain in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Kawasaki Disease, and Healthy Children: A Network Meta-Analysis. 2022;10:1–9. Available from: www.frontiersin.org
195. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory

- Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2021;298(1):E1–10. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202543>
196. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2022 Jul 28];183(4):982. Available from: [/pmc/articles/PMC7489877/](https://pmc/articles/PMC7489877/)
 197. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* [Internet]. 2021;143:78–88. Available from: <http://ahajournals.org>
 198. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 27;76(17):1947–61.
 199. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. 2020;297(3):283–8. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202288>
 200. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 Group Information: The PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia members are listed in Supplement 1. *JAMA* [Internet]. 2020;324(3):259–69. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 201. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2021;17:335–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00435-y>
 202. Paula A, Panzeri C. Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. *Clinics*. 2020 Nov 30;
 203. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W. Demographics, Trends, and Outcomes in Pediatric Acute Myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2012;5:622–7. Available from: www.openoffice.org

204. Arola A, Pikkarainen E, Jussi ;, Sipil  OT, Pyk  J, P  ;, et al. Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. Available from: <http://ahajournals.org>
205. Klugman D, Berger JT, Sable CA, He J, Sachin •, Khandelwal G, et al. Pediatric Patients Hospitalized with Myocarditis: A Multi-Institutional Analysis. *Pediatric Cardiology*. 2010;31(2):222–8.
206. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2022 Aug 9];382(17):1663–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>
207. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2021 Feb 1;23:107–13.
208. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 27;76(17):1947–61.
209. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2022 Aug 15];383(4):347–58. Available from: [/pmc/articles/PMC7346766/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3467666/)
210. Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: A retrospective study STROBE statement: The authors have included all the items included in STROBE statement for. *World J Clin Cases* [Internet]. 2019;7(5):548–61. Available from: <https://www.f6publishing.com>
211. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2020 Aug 8 [cited 2022 Aug 9];69(32):1074. Available from: [/pmc/articles/PMC7440126/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3440126/)
212. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and*

- Mortality Weekly Report CDC COVID-19 Response Team [Internet]. 2020;69(14):422–6. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/pui-form.pdf>.
213. Badolato R, Wong JY, Gray DM, Li B, Zhang S, Zhang R, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics* | www.frontiersin.org [Internet]. 2020;8:591132. Available from: www.frontiersin.org
 214. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2022 Aug 15];383(4):334–46. Available from: [/pmc/articles/PMC7346765/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/346765/)
 215. Tano E, Martin SS, Girgis S, Martinez-Fernandez Y, Vegas CS. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society Perimyocarditis in Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2021;10(10):962–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/jpids/piab060>
 216. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Sep 12 [cited 2022 Aug 11];71(6):1547–51. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/6/1547/5766430>
 217. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020;71(15):889–90. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/889/5811989>
 218. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 8];223:14. Available from: [/pmc/articles/PMC7212947/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3212947/)
 219. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus

- 2 Infection. The Journal of Pediatrics [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Aug 15];224:141. Available from: /pmc/articles/PMC7293762/
220. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. Circulation [Internet]. 2021;144:471–84. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135>.
 221. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, Gagliardo C, Collins JS, et al. Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after pfizer-biontech covid-19 vaccination. Pediatrics [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Aug 4];148(3). Available from: /pediatrics/article/148/3/e2021052478/179728/Symptomatic-Acute-Myocarditis-in-7-Adolescents
 222. de Souza TH, Nadal JA, N Nogueira RJ, Pereira RM, Brandão MB, Leopoldo Mandic S, et al. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. Pediatric Pulmonology. 2020;55:1892.
 223. Simpson KE, Storch GA, Lee CK, Kent •, Ward E, Danon • Saar, et al. High Frequency of Detection by PCR of Viral Nucleic Acid in The Blood of Infants Presenting with Clinical Myocarditis.
 224. Arslan SY, Bal ZS, Bayraktaroglu S, Ozenen GG, Bilen NM, Levent E, et al. Cardiac Assessment in Children with MIS-C: Late Magnetic Resonance Imaging Features. Pediatric Cardiology [Internet]. 2022 Aug 2 [cited 2022 Aug 21]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/362428251_Cardiac_Assessment_in_Children_with_MIS-C_Late_Magnetic_Resonance_Imaging_Features
 225. Intravenous Immunoglobulin in Children with Acute Myocarditis and/or Early Dilated Cardiomyopathy Deaths 2 7.
 226. Sirico D, Basso A, Reffo E, Cavaliere A, Castaldi B, Sabatino J, et al. Early echocardiographic and cardiac mri findings in multisystem inflammatory syndrome in children. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Aug 21];10(15). Available from: https://www.researchgate.net/publication/353575704_Early_Echocardiographic_and_Cardiac_MRI_Findings_in_Multisystem_Inflammatory_Syndrome_in_Children

EKLER

Ek.1. Etik Kurul Onayı

Ege Üniv. Evrak Tarih ve Sayısı: 22.12.2021-E.468241



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-468241 936
Konu : Onay Kararı 21-12.1T/16

Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
(Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı)

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız " **COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi** " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSAMDFM7R2

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/egesuniiversitesi-ebys>



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Gizem KULAKOĞLU, Uzm. Dr. Oğuzhan AY, Uzm. Dr. Fırat ERGİN Uzm. Dr. Gülçin KAYAN KAŞIKÇI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ	
	ARAŞTIRMA TİPİ	Kesitsel - Arşiv tarama

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	☒
	BİLGİLENDİRME FORMU	☒
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☒
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☒

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 21-12.1T/16	Tarih: 16.12.2021
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Güzide AKSU					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU (Başkan Yardımcısı)	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (**)
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKSİOĞLU Üye (Raportör)	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/ Adı/
Prof. Dr. Güzide AKSU

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi

Belge Kodu
22

Rev. Tarihi / No.su;
28.09.2011/05

Sayfa
1/2



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi
-----------------------	--

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 21-12.1T/16				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Çağdaş EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI (**)
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜR YENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Banu Sarsık KUMBARACI	Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Gülbin Rudarlı NALÇAKAN	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Mustafa Nuri DENİZ	Anestezi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

- * Araştırma ile İlişki
** Toplantıya Katılmadı
*** Raporlu

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olan Kurul Üyesi sorumlu araştırmacı olduğunda, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Madde 8/c bendi gereğince araştırma ile ilişkili bulunmayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı dosyanın değerlendirilmesi için Kurul tarafından atanmıştır.
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik Madde 7 c bendi gereğince görüş alınmak üzere kadın hastalıkları ve doğum uzmanı bir hekim, dosyanın değerlendirilmesi için Kurul tarafından atanmıştır.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/ Adı/Soyadı
Prof. Dr. Güzide

Onay Belgesi

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
22	28.09.2011/05	2/2

Ek.2. 0-3 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmamızda, pandemi öncesi ve sonrasında miyokardit görünme oranı ve klinik seyrini karşılaştırmayı amaçladık.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Size herhangi bir uygulama yapılmayacaktır. Dosya üzerinden verilerinize ulaşılabilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur.
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Hasta dosyası inceleneceği için gelmenize gerek yoktur. Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 6 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 8. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 100 hastanın dosya verileri incelenecektir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan devam edecektir.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Size şu anda hastalığınıza yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?
Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri
1. **Adı, soyadı:** Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR
2. **Ulaşılabilir telefon numarası:** [REDACTED]
3. **Görev yeri:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları ABD, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:
Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.
Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	As. Dr. Gizem Kulakoğlu	
ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	
TELEFONU		
TARİH		

Ek.3. 3-6 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (3-6 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmamızda, pandemi öncesi ve sonrasında miyokardit görünme oranı ve klinik seyrini karşılaştırmayı amaçladık.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Size herhangi bir uygulama yapılmayacaktır. Dosya üzerinden verilerinize ulaşılabilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur.
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Hasta dosyası inceleneceği için gelmenize gerek yoktur. Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 4 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 8. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 100 hastanın dosya verileri incelenecektir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan devam edecektir.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Size şu anda hastalığınıza yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?
Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri
Adı, soyadı: Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR
Ulaşılabilir telefon numarası [REDACTED]
Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:
Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.
Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	As. Dr. Gizem Kulakoğlu	
ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	
TELEFONU		
TARİH		

Ek.4. 6-9 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (6-9 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmamızda, pandemi öncesi ve sonrasında miyokardit görünme oranı ve klinik seyrini karşılaştırmayı amaçladık.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Size herhangi bir uygulama yapılmayacaktır. Dosya üzerinden verilerinize ulaşılabilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur.
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Hasta dosyası inceleneceği için gelmenize gerek yoktur. Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 4 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 8. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 100 hastanın dosya verileri incelenecektir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan devam edecektir.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Size şu anda hastalığınıza y6nelik uygulanması gereken g6ncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu 6alışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi y6ntemi uygulanmayacaktır.
Bu 6alışmaya katıldığım i6in bana herhangi bir 6cret 6denecek mi? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size 6alışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hi6bir 6deme yapılmayacaktır.
Bu 6alışmaya katıldığım i6in ben herhangi bir 6cret 6deyecek miyim? Yapılacak her t6r tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya g6vencesi altında bulunduğunuz resmi ya da 6zel hi6bir kurum veya kuruluşa 6detilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: T6m kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel ama6larla kullanılacaktır. Araştırma sonu6ıların yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu 6alışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri Adı, soyadı: Prof. Dr. Z6lal 6LGER TUTAR Ulaşılabilir telefon numarası [REDACTED] G6rev yeri: Ege 6niversitesi Tıp Fak6ltesi 6ocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
6alışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan 6nce g6n6ll6ye verilmesi gereken bilgileri g6steren okudum ve s6zl6 olarak dinledim. Aklıma gelen t6m soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve s6zl6 olarak bana yapılan t6m a6ıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. 6alışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem i6in bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin g6zden ge6irilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma y6r6t6c6s6ne yetki veriyor ve s6z konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hi6bir zorlama ve baskı olmaksızın b6y6k bir g6n6ll6l6k i6erisinde kabul ediyorum. Araştırmaya g6n6ll6 olarak katıldığımı, istediğim zaman gerek6eli veya gerek6esiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş g6n6ll6 olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

G6N6LL6N6N		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar i6in veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	As. Dr. Gizem Kulakoğlu	
ADRESİ	E6TF hastanesi, 6ocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	
TELEFONU		
TARİH		

Ek.5. 9-12 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (9-12 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmamızda, pandemi öncesi ve sonrasında miyokardit görünme oranı ve klinik seyrini karşılaştırmayı amaçladık.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Size herhangi bir uygulama yapılmayacaktır. Dosya üzerinden verilerinize ulaşılabilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Yoktur.
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Hasta dosyası inceleneceği için gelmenize gerek yoktur. Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 4 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 8. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 100 hastanın dosya verileri incelenecektir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan devam edecektir.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Size şu anda hastalığınıza yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri Adı, soyadı: Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR Ulaşılabilir telefon numarası [REDACTED] Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	As. Dr. Gizem Kulakoğlu	
ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	
TELEFONU		
TARİH		

Ek.6. 12-18 yaş Olguların Ebeveynleri İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (12-18 YAŞ)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmamızda, pandemi öncesi ve sonrasında miyokardit görünme oranı ve klinik seyrini karşılaştırmayı amaçladık.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Size herhangi bir uygulama yapılmayacaktır. Dosya üzerinden verilerinize ulaşılabilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Farklı tedavi grupları olmayacaktır.
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Hasta dosyası inceleneceği için gelmenize gerek yoktur. Tüm hastalar için olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formların doldurulması sorumlu araştırmacı sorumluluğundadır ve arşiv materyali kullanılacaktır. Hastaların form doldurmayla ilgili herhangi sorumlulukları yoktur. Arşive ulaşma ve formları titizlikle doldurarak SPSS programına girme görevi sorumlu araştırmacıya aittir. Bu süreç yaklaşık 4 ayda tamamlanması beklenmektedir. Akabinde verilerin değerlendirilmesi ve yazılması 8. ayda tamamlanacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? 100 hastanın dosya verileri incelenecektir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Çalışma dışı kalmış olmanız durumunda tüm haklarınız saklı kalacak ve tıbbi tedavinizde hiçbir aksama olmadan devam edecektir.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? Çalışma ile tıbbi bilgi sağlanacaktır. Çalışma geriye dönük olarak geçmişteki verileriniz üzerinden yürütüleceği için size herhangi bir katkısı olmayacaktır. Sizin için şu anda uygulanan en son tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ve çalışmaya katılmakla bu değişmeyecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Çalışmaya katılmayı gönüllünün kabul etmemesi durumunda çalışma dışı bırakılacaktır.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Araştırmada zarar görme olmayacaktır. Araştırma esnasında sizden alınacak herhangi bir materyal, tarafınıza uygulanacak herhangi bir işlem yoktur. Bilgileriniz gizli kalacak ve etik kurallar çerçevesinde tıbbi veriler saklanacaktır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Size şu anda hastalığınıza yönelik uygulanması gereken güncel tıbbi tedaviler uygulanmaktadır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda size ek bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size çalışmanın herhangi bir aşamasında veya tamamlandıktan sonra hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri Adı, soyadı: Prof. Dr. Zülal ÜLGER TUTAR Ulaşılabilir telefon numarası: [REDACTED] Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	As. Dr. Gizem Kulakoğlu	
ADRESİ	EÜTF hastanesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları, Bornova/İZMİR	
TELEFONU		
TARİH		

Ek.7. Olgu Rapor Formu

“COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülen miyokardite etkilerinin değerlendirilmesi”

Olgu Rapor Formu

1. Formun doldurulduğu tarih:
2. Olgu no:
3. Cinsiyet : a)Kız b)Erkek
4. Tanı tarihi:
5. Tanı yaşı:
6. Etiyoloji:
 - I. Pandemi Öncesi Miyokardit
 - a) Enfeksiyöz nedenler (viral, bakteriyel)
 - b) Romatolojik nedenler
 - c) Toksik nedenler (Madde kötüye kullanım, akrep sokması, ilaç toksisitesi gibi)
 - d) Diğer nedenler
 - II. Pandemi Sonrası Miyokardit
 - a) Enfeksiyöz nedenler(viral, bakteriyel)
 - i. COVID-19 ilişkili miyokardit
 1. Aktif COVID-19 hastalığı seyri sırasında
 2. MISC ilişkili miyokardit
 3. COVID-19 aşı sonrası gelişen miyokardit
 - ii. COVID-19 ilişkili olmayan miyokardit
 - b) Romatolojik nedenler
 - c) Toksik nedenler(Madde kötüye kullanım, akrep sokması, ilaç toksisitesi gibi)
 - d) Diğer nedenler
7. Hastane Yatış Süresi:
8. Yoğun bakım yatışı: a) Var. (Varsa süresi) b) Yok.
9. Hastaneye ilk başvurudaki fizik muayene bulguları:
 1. Vücut ağırlığı: (SDS ye bakılacak.)
 2. Boy: (SDS ye bakılacak.)
 3. Kan Basıncı: (Yaş ve boya göre kan basıncı normalleri belirlenerek gruplandırılacak.)
 - a) Normotansif b) PreHT c) Evre 1 HT d) Evre2 HT
4. Kardiyak Nabız: (Yaşa göre kalp hızı normal referans aralığına göre gruplandırılacak.)
 - a) Normal b) Taşikardik c) Bradikardik
5. Vücut ısısı:
 - a) Normal (<38) b) Ateş var. (38 ve üstü)
6. Solunum sistemi muayenesi patolojik bulgusu:

- a) Var. → Varsa yazınız. b) Yok.
7. Kardiyovasküler sistem muayenesi patolojik bulgusu:
a) Var. → Varsa yazınız. b) Yok.
10. Komorbid Hastalık:
a) Var. → Varsa yazınız. b) Yok.
11. Başvuru yakınması (göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, kas-eklem ağrısı, konjonktival hiperemi, döküntü, senkop, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, kusma, diğer):
12. Kalp yetmezliği semptomu (taşıpne, taşikardi, ortopne, hepatomegali, terleme)
a) Var. b) Yok.
13. Laboratuvar bulguları:
Lökosit (Referans Aralığı: 4.500-13.500) değeri:
Lenfosit (Referans Aralığı: 1.500-6.500) değeri:
CRP (Referans Aralığı: 0-5 mg/dl) değeri:
Sedimentasyon (Referans Aralığı: <15) değeri:
Troponin T (Referans Aralığı: <14 ng/L) değeri:
ProBNP (Referans Aralığı: <125 ng/L) değeri:
CK (Referans Aralığı: 41-171 IU/L) değeri:
CK-MB (Referans Aralığı: < 4.87 µg/L) değeri:
14. Troponin-T yüksekliğinin normale dönüşüne kadar geçen süre:
15. Solunum virüs paneli: a) Etken saptandı. → Etken b) Etken saptanmadı.
16. Viral seroloji: a) (+) → Etken b) (-)
17. Covid-19 PCR: a) Pozitif b) Negatif
18. EKG: Patolojik bulgu var mı? (Voltaj düşüklüğü, ST-T değişikliği, aritmi)
a) Var. → Varsa yazınız. b) Yok.
19. EKO:
LVEF: (Normal EF: >%60) a) Düşük b) Normal
Kapak fonksiyonu: a) Aort b) Pulmoner c) Mitral d) Triküspit
Koroner arter tutulumu: a) Var. b) Yok.
Perikardiyal efüzyon: a) Var. (varsa kaç mm) b) Yok.
Kardiyak tamponad: a) Var. b) Yok.
20. Kardiak MR:
1) Çekildi.
a) Normal b) Ödem ve/veya geç gadolinyum tutulumu
2) Çekilmedi.

21. Komplikasyon var mı?
1) Var. → a) Kalp yetmezliği b) DKMP c) Şok d) Ölüm e) Diğer
2) Yok.
22. Sekel (kalıcı sistolik disfonksiyon, LVED çap dilatasyonu, tromboembolik olaylar gibi):
a) Var.
b) Yok.
23. Mortalite:
a) Var.
b) Yok.
24. Tedavi:
a) İVİG (kaç kez) b) Steroid c) NSAİİ d) Clexane e) ASA f) Anakinra
g) Pozitif inotrop desteği (kaç gün) h) Plazmaferez ı) CRRT
j) Mekanik dolaşım desteği (ECMO, VAD gibi)
k) Nazal oksijen desteği l) Mekanik ventilasyon
25. İnvaziv mekanik ventilatasyon desteği aldıysa, destek süresi:

Ek.8. Benzeşim Raporu

COVID-19 PANDEMİSİNİN PEDIATRİK YAŞ GRUBUNDA GÖRÜLEN MİYOKARDİTE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 11	% 4	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	cayd.org.tr İnternet Kaynağı	%2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
5	covid19.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
6	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.ttb.org.tr İnternet Kaynağı	<%1

bimola.org

9	İnternet Kaynağı	<% 1
10	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
14	Submitted to Suleyman Demirel University Öğrenci Ödevi	<% 1
15	tip.kocaeli.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
17	Ayşe Kaman, Türkan Aydın Teke, Fatma Nur Öz, Sevgi Yaşar Durmuş, Rumeysa Yalçınkaya, Gönül Tanır. "Çocuklarda Plevral Efüzyonun Nadir Nedenleri: Bir Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde Ayırıcı Tanı", Journal of Pediatric Infection, 2021 Yayın	<% 1
18	phdernegi.org İnternet Kaynağı	

		<% 1
19	www.klimik.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	369485e5-78d9-4695-8ee7-77e624124993.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
21	sendika.org İnternet Kaynağı	<% 1
22	acikerisim.ege.edu.tr:8081 İnternet Kaynağı	<% 1
23	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
24	acikerisim.kku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
25	ihslc.mehmetakif.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.guvenplus.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
29	www.hekimpostasi.org.tr İnternet Kaynağı	

		<% 1
30	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	img1.wsimg.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	acikerisim.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
33	doku.pub İnternet Kaynağı	<% 1
34	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
35	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
36	uhsk.org İnternet Kaynağı	<% 1
37	worldwidescience.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	Ersoy Oksuz, Muhammet Serdar Bugday. "Sondayla İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları: Farklı Hasta Popülasyonlarında Üreyen Patojenlerin ve Antibiyotik Dirençlerinin Değerlendirilmesi", Yeni Üroloji Dergisi, 2019 Yayın	<% 1
	core.ac.uk	

39	İnternet Kaynağı	<% 1
40	researches-reviews.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
41	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<% 1
42	Submitted to Istanbul Gelisim University Öğrenci Ödevi	<% 1
43	Masarra M. Sakr, Noha S. Elsayed, Ghadir S. El-Housseiny. "Latest updates on SARS-CoV-2 genomic characterization, drug, and vaccine development; a comprehensive bioinformatics review", Microbial Pathogenesis, 2021 Yayın	<% 1
44	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
45	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
46	www.annebebek.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
47	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
48	Submitted to Recep Tayyip Erdogan University Öğrenci Ödevi	<% 1

49	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
50	tr1.miamiplus1.com İnternet Kaynağı	<% 1
51	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
52	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
53	kongre.akademikiletisim.com İnternet Kaynağı	<% 1
54	kongre2016.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
55	www.frik.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
56	Submitted to Bartın University Öğrenci Ödevi	<% 1
57	kongre2019.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
58	acikerisim.karabuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
59	cocukergen2020.com İnternet Kaynağı	<% 1
60	docs.wixstatic.com	

	İnternet Kaynağı	<% 1
61	iksadyayinevi.com İnternet Kaynağı	<% 1
62	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
63	diclemedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
64	studylib.es İnternet Kaynağı	<% 1
65	www.dovepress.com İnternet Kaynağı	<% 1
66	www.wsws.org İnternet Kaynağı	<% 1
67	Abdullah ÖZYURT, Ali BAYKAN, Özge PAMUKÇU, Özgür CEYLAN, Mustafa ARGUN, Gökmen ZARARSIZ, Kazım ÜZÜM, Nazmi NARİN. "Retrospective Evaluation of 28 Patients Diagnosed as Acute Myo/Pericarditis: Properties of an Epidemia", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2013 Yayın	<% 1
68	Aiman Smer, Ray W. Squires, Amanda R. Bonikowske, Thomas G. Allison, Rylie N. Mainville, Mark A. Williams. "Cardiac Complications of COVID-19 Infection and the	<% 1

Role of Physical Activity", Journal of
Cardiopulmonary Rehabilitation and
Prevention, 2022

Yayın

69	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
70	Submitted to Karadeniz Teknik University Öğrenci Ödevi	<% 1
71	Submitted to Ordu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
72	Weike Liu, Zhendong Liu, Yue-Chun Li. "COVID-19-related myocarditis and cholinergic anti-inflammatory pathways", Hellenic Journal of Cardiology, 2021 Yayın	<% 1
73	archhealthscires.org İnternet Kaynağı	<% 1
74	complete.bioone.org İnternet Kaynağı	<% 1
75	dagensdiabetes.se İnternet Kaynağı	<% 1
76	kaanbstt.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
77	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1

78	Özgür ATMACA, Pınar ZARAKOLU KÖŞKER, Ceren KARAHAN, Banu ÇAKIR, Serhat ÜNAL. "Risk Factors and Antibiotic Use in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia in Hospitalized Patients at Hacettepe University Adult and Oncology Hospitals (2004-2011) and Antimicrobial Susceptibilities of the Isolates: A Nested Case-Control Study", Mikrobiyoloji Bulteni, 2014 Yayın	<% 1
79	Submitted to University Computing Centre (SRCE) Croatia Öğrenci Ödevi	<% 1
80	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
81	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
82	wheel8.ru İnternet Kaynağı	<% 1
83	www.hurriyet.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
84	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
85	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
	acikerisim.dicle.edu.tr	

86	İnternet Kaynağı	<% 1
87	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
88	pdffox.com İnternet Kaynağı	<% 1
89	repositorio.unphu.edu.do İnternet Kaynağı	<% 1
90	turkpedkar.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
91	www.antalyaeo.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
92	www.drugs.com İnternet Kaynağı	<% 1
93	www.hasekidergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
94	www.isrsy.org İnternet Kaynağı	<% 1
95	www.jcam.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
96	www.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<% 1
97	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1

98	Amanda Sturgill, Rachael Cannon, Shivani Patel, Andrea Horbey, Raymond Chua, Dilsa Souffrant, Stephanie Davenport. "Acute appendicitis presenting with MIS-C secondary to COVID-19", Journal of Pediatric Surgery Case Reports, 2022 Yayın	<% 1
99	Ayşegül ÇÖMEZ, Bülent GÜRLER. "Investigation of Epidemiological Properties and Prognostic Factors in Patients with Open Glob Injuries", Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology, 2020 Yayın	<% 1
100	Marie Joyeux-Faure. "Evaluation of the effect of one large dose of erythropoietin against cardiac and cerebral ischemic injury occurring during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study : Effect of erythropoietin in cardiac surgery", Fundamental and Clinical Pharmacology, 09/2011 Yayın	<% 1
101	acikerisim.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
102	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
103	i-rep.emu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	

		<% 1
104	kimyahaberleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
105	library.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
106	paperzz.com İnternet Kaynağı	<% 1
107	repositori.uji.es İnternet Kaynağı	<% 1
108	sarkac.org İnternet Kaynağı	<% 1
109	www.ahmetnayir.com İnternet Kaynağı	<% 1
110	www.celikkol.org İnternet Kaynağı	<% 1
111	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
112	www.quotidianosanita.it İnternet Kaynağı	<% 1
113	www.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
114	"The Seroprevalance of Acute Hepatitis A in 0-18 Age Group Children who Applied to Igdır	<% 1

115	6e9ed515-8cbf-4760-8640-9a7779db5794.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
116	Submitted to Ataturk Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
117	acikerisim.istinye.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
118	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1
119	earsiv.halic.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
120	esjournal.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
121	korona.hasuder.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
122	neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
123	toad.halileksi.net İnternet Kaynağı	<% 1
124	tr1.asj-fukushima.com İnternet Kaynağı	<% 1

vetmik.org

125	İnternet Kaynağı	<% 1
126	www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
127	www.nuveforum.net İnternet Kaynağı	<% 1
128	www.sozcu.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
129	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
130	Solmaz Çelebi, Nurcan Bulur, Mustafa Hacımustafaoğlu, Cüneyt Özakin et al. "Comparison of C-Reactive Protein, Procalcitonin and Serum Amyloid-A Levels in Diagnosis of Bacterial Infection in Children", Journal of Pediatric Infection, 2013 Yayın	<% 1
131	www.mobil-ed.net İnternet Kaynağı	<% 1
132	"EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3-6, 2006", European Journal of Anaesthesiology, 06/2006 Yayın	<% 1
133	Elisa Carturan, Cristina Basso, Gaetano Thiene. "Molecular Pathobiology of	<% 1