



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANTALYA SAĞLIK, UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUVAR SENDROM  
(MIS-C) İLE AKUT SEMPTOMATİK COVID-19 TANISI ALMIŞ  
ÇOCUK OLGULARIN SERUM ÖRNEKLERİNDE SOLUBL  
ENDOGLİN DEĞERLERİNİN ENDOTELYAL DİSFONKSİYON  
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Hayrullah TÜRKMEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA/2022**



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANTALYA SAĞLIK, UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**COVID-19 İLİşKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUVAR SENDROM  
(MIS-C) İLE AKUT SEMPTOMATİK COVID-19 TANISI ALMIş  
ÇOCUK OLGULARIN SERUM ÖRNEKLERİNDE SOLUBL  
ENDOGLİN DEĞERLERİNİN ENDOTELYAL DİSFONKSİYON  
AÇISINDAN KARşILAşTIRILMASI**

**Dr. Hayrullah TÜRKMEN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bilge ALDEMİR KOCABAş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA/2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık yolumda bana verdiği destek ve öğrettiği bilgilerle merakımı arttıran, tecrübeleriyle yol gösteren ve yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam, Doç. Dr. Bilge ALDEMİR KOCABAŞ'a,

Laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan sevgili hocam Doç. Dr. Hamit Yaşar ELLİDAĞ'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarıma ve uzmanlarıma, hastanemizin hemşire ve yardımcı personeline,

Gece gündüz bazen gözümüzü bile kırpmadan çalıştığımız, her biri çok kıymetli, çalışkan ve fedakar asistan arkadaşlarıma,

Her kararında yanımda olup beni destekleyen, beni yetiştiren, bugünlere gelmemde maddi ve manevi yanımda olan anneme, babama ve kardeşime,

Beni kendi oğulları gibi gören eşimin ailesine,

Tanıştığımızdan beri hayattaki zorlu aşamaları her zaman birlikte aştığım sevgili eşim Firuze'ye

Teşekkür ederim...

Dr. Hayrullah TÜRKMEN

Antalya, 2022

## İÇİNDEKİLER

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                        | i   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... | iv  |
| TABLolar DİZİNİ .....                | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                 | ix  |
| ÖZET.....                            | x   |
| ABSTRACT.....                        | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....               | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....               | 3   |
| 2.1 Koronavirüsler.....              | 3   |
| 2.2 COVID-19.....                    | 3   |
| 2.3 MIS-C.....                       | 4   |
| 2.3.1 Tanım.....                     | 4   |
| 2.3.2 Epidemiyoloji.....             | 4   |
| 2.3.3 Patogenez.....                 | 5   |
| 2.3.4 Tanı Kriterleri.....           | 6   |
| 2.3.5 Tanı.....                      | 8   |
| 2.3.6 Evreleme.....                  | 8   |
| 2.3.7 Ayırıcı Tanı.....              | 9   |
| 2.3.8 Yönetim.....                   | 10  |
| 2.3.9 Tedavi.....                    | 13  |
| 2.3.10 İzlem.....                    | 14  |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 2.3.11 Prognoz.....                                     | 15 |
| 2.4 Soluble Endoglin.....                               | 16 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                              | 19 |
| 3.1 Araştırmanın Türü.....                              | 20 |
| 3.2 Dahil Etme Kriterleri.....                          | 20 |
| 3.3 Hariç Tutma Kriterleri.....                         | 20 |
| 3.4 Verilerin İfade Edilmesi.....                       | 20 |
| 3.5 İstatistiksel Analiz .....                          | 21 |
| 4. BULGULAR.....                                        | 22 |
| 4.1 Demografik Veriler ve Gruplandırma.....             | 22 |
| 4.2 Grup Karşılaştırmaları.....                         | 25 |
| 4.3 MIS-C Olgularının Sonuçları.....                    | 28 |
| 4.4 COVID-19 Olgularının Sonuçları.....                 | 30 |
| 4.5 Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 31 |
| 4.6 Solubl-Endoglin Karşılaştırmaları.....              | 34 |
| 5. TARTIŞMA .....                                       | 57 |
| 6. SONUÇLAR.....                                        | 68 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                      | 73 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....                                       | 83 |
| 9. EKLER.....                                           | 85 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                        |
|-----------------|----------------------------------------|
| <b>ACE</b>      | Anjiotensin Dönüştürücü Enzim          |
| <b>ALK</b>      | Aktivin Reseptör Benzeri Kinaz         |
| <b>ALS</b>      | Absolü Lenfosit Sayısı                 |
| <b>ALT</b>      | Alanin Aminotransferaz                 |
| <b>ANS</b>      | Absolü Nötrofil Sayısı                 |
| <b>AST</b>      | Aspartat Aminotransferaz               |
| <b>AT</b>       | Anjiotensin-2                          |
| <b>CDC</b>      | Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri |
| <b>CK</b>       | Kreatin Kinaz                          |
| <b>COVID-19</b> | 2019 Yılı Koronavirüs Hastalığı        |
| <b>CRP</b>      | C-Reaktif Protein                      |
| <b>DSÖ</b>      | Dünya Sağlık Örgütü                    |
| <b>ECMO</b>     | Ekstracorporeal Membran Oksijenasyonu  |
| <b>EF</b>       | Ejeksiyon Fraksiyonu                   |
| <b>EKO</b>      | Ekokardiyografi                        |
| <b>ELISA</b>    | Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Ölçüm   |
| <b>ENOS</b>     | Endotelyal NO Sentaz                   |
| <b>ESR</b>      | Eritrosit Sedimentasyon Hızı           |
| <b>ET</b>       | Endotelin                              |
| <b>FIO2</b>     | Havanın oksijen yüzdesi                |
| <b>FPV</b>      | Favipiravir                            |

|                 |                                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>GGT</b>      | Gama Glutamil Transferaz                                                  |
| <b>HFNC</b>     | Yüksek Akımlı Nazal Oksijenasyon                                          |
| <b>ICAM</b>     | Hücreler Arası Adezyon Molekülü                                           |
| <b>IL-6</b>     | İnterlökin-6                                                              |
| <b>IVIG</b>     | İntravenöz İmmünglobulin                                                  |
| <b>KH</b>       | Kawasaki Hastalığı                                                        |
| <b>LDH</b>      | Laktat Dehidrogenaz                                                       |
| <b>MERS-COV</b> | Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü                                   |
| <b>MIS-C</b>    | Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom                               |
| <b>MRI</b>      | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                             |
| <b>NIV</b>      | Noninvaziv Ventilasyon                                                    |
| <b>NO</b>       | Nitrik Oksit                                                              |
| <b>PARDS</b>    | Pediyatrik Akut Respiratuvar Distress Sendromu                            |
| <b>PEEP</b>     | Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı                                          |
| <b>RBB</b>      | Reseptör Bağlanma Bölgesi                                                 |
| <b>SARS-COV</b> | Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü                                   |
| <b>SDS</b>      | Standart Sapma Skoru                                                      |
| <b>SENG</b>     | Solubl-Endoglin                                                           |
| <b>SHLH/MAS</b> | Sekonder Hemofagositik Lenfositik Lenfositik/Makrofaj Aktivasyon Sendromu |
| <b>SPO2</b>     | Kan oksijen doygunluğu                                                    |
| <b>T1DM</b>     | Tip 1 Diyabetes Mellitus                                                  |

|             |                                 |
|-------------|---------------------------------|
| <b>TGF</b>  | Dönüştürücü Büyüme Faktörü      |
| <b>VCAM</b> | Vasküler Hücre Adezyon Molekülü |
| <b>VKİ</b>  | Vücut Kitle İndeksi             |
| <b>TSS</b>  | Toksik Şok Sendromu             |
| <b>VTE</b>  | Venöz Tromboemboli              |
| <b>WBC</b>  | Beyaz Kan Hücresi               |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> MIS-C, Kawasaki Hastalığı ve Toksik Şok Sendromu için tanı kriterleri....                                          | 7  |
| <b>Tablo 2.</b> Antropometrik ölçümlerin ortalama sayısal değerleri.....                                                           | 22 |
| <b>Tablo 3.</b> Gruplara göre cinsiyet dağılımı hasta özellikleri tablosu.....                                                     | 23 |
| <b>Tablo 4.</b> Gruplara göre vücut ağırlığı persentil ve VKİ SDS değerleri.....                                                   | 23 |
| <b>Tablo 5.</b> Gruplara göre komorbiditelerin oranı.....                                                                          | 24 |
| <b>Tablo 6.</b> Gruplara göre takip süreleri.....                                                                                  | 25 |
| <b>Tablo 7.</b> COVID-19 teması ile tanı alma arası geçen süre.....                                                                | 26 |
| <b>Tablo 8.</b> Şiddet skoru ile COVID-19 temas süreleri açısından karşılaştırma.....                                              | 27 |
| <b>Tablo 9.</b> Yaşamsal bulguların ortalama sayısal değerleri.....                                                                | 27 |
| <b>Tablo 10.</b> Başlangıç laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....                                                     | 33 |
| <b>Tablo 11.</b> Gruplar arasında sEng düzeyleri açısından karşılaştırma.....                                                      | 34 |
| <b>Tablo 12.</b> Başlangıç ve 1. ay sEng düzeyine göre kesim noktalarının incelenmesi.....                                         | 36 |
| <b>Tablo 13.</b> VKİ SDS değerlerine göre sEng değerlerinin korelasyonu.....                                                       | 38 |
| <b>Tablo 14.</b> sEng değerleri ile klinikte takip sürelerinin korelasyonu.....                                                    | 39 |
| <b>Tablo 15.</b> Şiddet skoru ile sEng değerlerinin farklı zamanlarda ölçülen düzeyleri arasında korelasyon değerlendirilmesi..... | 40 |
| <b>Tablo 16.</b> MIS-C grubunda sEng düzeyleri ile diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....                       | 41 |
| <b>Tablo 17.</b> COVID-19 grubunda sEng düzeyleri ile diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....                    | 48 |
| <b>Tablo 18.</b> MIS-C grubunda Antikor ve Antijenlerin sEng düzeyleri açısından korelasyonu.....                                  | 52 |

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 19.</b> MIS-C grubunda EF değeri ile sEng korelasyonu.....                                | 53 |
| <b>Tablo 20.</b> Ekokardiyografi bulguları ile sEng düzeylerinin korelasyonu.....                  | 54 |
| <b>Tablo 21.</b> MIS-C grubunda verilen tedavilere göre sEng değerleri.....                        | 55 |
| <b>Tablo 22.</b> MIS-C grubunda diğer tedavilerin süresine göre sEng değerleri<br>korelasyonu..... | 56 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Olgu başvurularının aylara göre dağılım grafiği.....         | 24 |
| Şekil 2. COVID-19’lu birey ile teması yüzde grafiği.....              | 25 |
| Şekil 3. Olgu sayısının şiddet skoruna göre dağılımı.....             | 26 |
| Şekil 4. MIS-C olgularının başvuru şikayetleri grafiği.....           | 28 |
| Şekil 5. MIS-C olgularının klinik bulguları grafiği.....              | 29 |
| Şekil 6. MIS-C hastalarında Ejeksiyon Fraksiyonu dağılım grafiği..... | 29 |
| Şekil 7. COVID-19 olgularının başvuru şikayetleri grafiği.....        | 30 |
| Şekil 8. COVID-19 olgularının klinik bulguları grafiği.....           | 31 |
| Şekil 9. sEng değerlerinin günlere göre değişimi.....                 | 35 |
| Şekil 10. Başlangıç, 1 ve 3. ay sEng düzeyine göre ROC eğrileri.....  | 37 |

## ÖZET

**Amaç:** COVID-19 pandemisinde semptomatik COVID-19 ve MIS-C olgularında gözlenen yüksek D-dimer seviyeleri, hastalığın patogeneğinde vasküler inflamasyonun önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada semptomatik COVID 19 ve MIS-C tanısı ile izlenen hastalarda endotel fonksiyonlarının farklılaşp farklılaşmadığını ve serum sEng düzeylerindeki değişikliklerin endotel hasarının öngörülmesi ve takibinde kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık. Uzun takiplerde sEng'in klinik seyir, morbidite ve mortalite beklentisi açısından klinisyene fikir verebileceğini ve inflamatuvar biyobelirteçlerle olan bu ilişkinin klinik kötüleşmeyi öngörebileceğini varsaydık.

**Gereç ve Yöntem:** Çocuk pandemi kliniğimizde Nisan 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında MIS-C tanısı ile izlenen 1 ay-18 yaş arası 28 çocuk çalışmaya dahil edildi. Nisan 2021 ile Nisan 2022 arasında akut semptomatik COVID-19 tanısı alan, MIS-C grubu ile benzer yaş aralığındaki 17 çocuk takibe alındı.

**Bulgular:** MIS-C vakalarının medyan tanı yaşı 110 (79-137), COVID-19 grubunda ise 157 (16-187) ay; VKİ SDS ortanca değeri MIS-C grubunda 0,09 (-0,67-1,02) iken, COVID-19 grubunda 1,36 (0,07-1,8) idi. MIS-C olgularında %54, COVID-19 olgularında %53 olmak üzere her iki grupta da erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu. MIS-C vakalarının Ocak ve Eylül aylarında (%18), COVID-19 vakalarının ise Nisan ayında (%24) daha sık başvurduğu gözlemlendi. MIS-C olgularının en yaygın şikayeti ateş (%100), döküntü (%68) ve karın ağrısı (%64); bulguları ise taşikardi (%86), mukozal hiperemi (%79) ve konjonktivit (%71) idi. Tüm olguların başlangıç, 1 ve 3. aylardaki sEng düzeyleri karşılaştırıldığında MIS-C grubunun başlangıç ve 1. aydaki sEng düzeyleri COVID-19 grubunda göre daha yüksekti ve bu durum iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). MIS-C grubunun tüm ölçümlerinde sEng değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Beşinci gün ölçülen sEng değerinin diğer günlerde ölçülen değerlere göre zirve yaptığı, sonraki dönemde düştüğü ve 3. ayda başlangıç noktasına ulaştığı gözlemlendi. Başlangıç ve 1. ay sEng için AUC değeri 0,5'ten farklı bulundu ( $p<0.05$ ). Tüm vakalar için başlangıç sEng değerinin 22,78 ng/mL'den; 1. aydaki sEng değerinin 23.79 ng/mL'den yüksek olması olguların endotel disfonksiyonu özelliklerine sahip olduğunun bir göstergesi

olarak kabul edilebilir. Üçüncü ay sEng düzeyinin gruplara göre anlamlı bir kesme noktası olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Başlangıç sEng değerinin MIS-C grubunda COVID-19 grubuna göre daha yüksek olması bazalde endotelial hasar olduğunu, 1. aya kadar endotelial hasarı göstermede ayırt edici özelliğe sahip olduğunu düşündürmektedir. MIS-C grubunda sEng seyrinin 5. gün pik yaptığı, sonra yavaş yavaş gerilediğini, plato çizmeden 1. ayda gerilemeyi sürdürdüğünü, 1. aydan sonra ise bazal seviyeye geldiğini gözlemledik. Bu durum endotelial hasarın geri dönüşlü olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 grubunda ise endotelial hasara sebep olacak komplikasyon olmadıkça hiperinflamasyon cevabının olmadığı, bir başka deyişle endotelial hasarın olmadığı yorumu yapılabilir. sEng biyobelirtecinin COVID-19 ilişkili durumlar ve MIS-C olgularında prognozu ile mortalite açısından bilgi verebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Kısıtlı imkanlarla yapılabilen çalışmamızda takip sürecinde 1. aya kadar bakılan sEng düzeyinde düşüş olması prognozun iyiye gideceğini ve mortalitenin düşük olabileceğini öngörebilir yorumunu yapmak mümkündür. Bir başka deyişle, MIS-C patogenezinde vasküler endotelial hasarın olduğu ve bu hasarın immünmodülatör tedavi ile asgariye indirilmesinin indirekt bir göstergesi olarak sEng düzeylerinin yol gösterici olabileceği sonucuna ulaştık.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, endoglin, endotelium, inflamasyon, pandemi.

## ABSTRACT

**Aim:** In the COVID-19 pandemic, high D-dimer levels observed in cases with symptomatic COVID-19 and MIS-C, suggest that vascular inflammation is important in the pathogenesis of the disease. In this study, we aimed to investigate whether endothelial functions differ in patients followed up with a diagnosis of symptomatic COVID 19 and MIS-C, and whether changes in serum sEng levels can be used in the prediction and follow-up of endothelial damage. We hypothesed sEng may give an idea to the clinician in terms of clinical course, morbidity and mortality expectation in long follow-ups, and this correlation with inflammatory biomarkers may predict clinical worsening.

**Materials and Methods:** The 28 children aged 1 month to 18 years diagnosed with MIS-C followed-up in our pediatric pandemic clinic between April 2021 to April 2022 were included. Seventeen children the same aged as the other group diagnosed with acute symptomatic COVID-19 between April 2021 to April 2022 were followed-up.

**Results:** The median age at diagnosis of MIS-C cases was 110 months, and the COVID-19 group was 157 months; while the median value of BMI SDS was 0.09 in the MIS-C group, it was 1.36 in the COVID-19 group. Male dominance is observed, with 54% in MIS-Cs and 53% in COVID-19s. It was observed that MIS-C cases applied more frequently in January and September (18%), and COVID-19 cases in April (24%). The most common presentation of MIS-Cs are fever (100%), rash (68%), and abdominal pain (64%); findings were tachycardia (86%), mucosal hyperemia (79%) and conjunctivitis (71%). According to the sEng levels of all subjects at the initial, 1st month and 3rd months, the measurement was higher in the MIS-C group at the baseline and at the 1st month, and this was statistically significant between the two groups ( $p<0.05$ ). The difference between sEng values in all measurements of the MIS-C group was statistically significant ( $p<0.05$ ). It is seen that the sEng value measured on the 5th day peaks compared to the values measured on the other days, then decreases in the next period and reaches the starting point in the 3rd month. The AUC value for baseline and 1 month sEng was found to be different from 0.5 ( $p<0.05$ ). For the cases, the initial sEng value was higher than

22.78 ng/mL; the fact that the sEng value at the 1st month is higher than 23.79 ng/mL can be accepted as an indication that the cases have features of endothelial dysfunction. It was observed that the 3rd month sEng level was not a significant cut-off point according to the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The fact that the initial sEng value was higher in the MIS-C group compared to the COVID-19 group has been shown to have endothelial damage at baseline and to have a distinctive feature in showing endothelial damage up to the 1st month. It was observed that the course of sEng in the MIS-C group peaked on the 5th day, then gradually regressed, continued to decline in the 1st month without drawing a plateau, and returned to the basal level after the 1st month. This suggests that endothelial damage is reversible. In the COVID-19 group, it can be interpreted that there is no hyperinflammation response and there is no endothelial damage unless there is a complication that will cause endothelial damage. More comprehensive studies are needed in order for the sEng biomarker to provide information in terms of prognosis and mortality in COVID-19-related conditions and MIS-C cases. In our study, which could be performed with limited resources, it is possible to interpret that a decrease in the level of sEng, which was observed up to the 1st month during the follow-up period, may predict that the prognosis will improve and mortality may be low.

**Key words:** COVID-19, endoglin, endothelium, inflammation, pandemics.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir (1). Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen “COVID-19” hastalığını belirledi (2) ve 11 Mart 2020'de COVID-19'u bir pandemi ilan etti (3). COVID-19 ve ilişkili olarak görülen Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) gibi hastalıklarda, hastalığın seyri sırasında çok yüksek D-dimer seviyelerinin varlığı, vasküler inflamasyonun hastalığın patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Rutin pratikte kullanmakta olduğumuz D-dimer'in, Venöz Tromboemboli (VTE) dışında pek çok farklı hastalık kliniğinde serum değerinin yükseliyor olması ve mevcut hastalığın şiddetinden bağımsız olması nedeniyle vasküler inflamasyonun spesifik belirteci olarak kullanımı sınırlıdır. Bu yüzden çalışmamızda COVID-19 ve ilişkili hastalıklarda da izlenen vasküler inflamasyonu açıklayabilecek, hastalığın seyri hakkında fikir verebilecek, vasküler inflamasyonu erken tanımaya yardımcı, endotel hücrelerine spesifik bir biyobelirtecin gerekli olduğu düşünülmüştür. Soluble-Endoglin (sEng) bu amaçla araştırılan biyobelirteçlerdendir.

Mevcut çalışmalar ışığında endotel hasarının öngörülmesi ve takibinde serum sEng seviyelerinin değişebileceği ve bu değişikliklerin uzun izlemde klinik seyir, morbidite ve mortalite beklentisi açısından klinisyene fikir verebileceği, inflamatuvar biyobelirteçlerle korelasyonunun klinik kötüleşmeyi öngörebileceği düşünülmüştür.

Hipotezimizi MIS-C tanısı alan olgularla semptomatik COVID-19 tanısı almış ve izlemde 6 ay içinde MIS-C bulgusu gelişmeyen olgular arasında endotelial fonksiyonların farklılık gösterebileceği fikri üzerine kurduğumuz çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Pandemi Kliniği'nde Nisan 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında MIS-C tanısı almış 1 ay-18 yaş arası 28 çocuk hasta ve akut semptomatik COVID-19 tanısı ile kliniğe yatırılmış aynı yaş grubundan 17 çocuk hastanın serum örneklerinde sEng seviyeleri ölçüldü.

Yaptığımız araştırma ile COVID-19 geçiren çocuk hasta grubunda benzer çalışma olmaması ve sürecin tüm dünyayı etkileyen yeni bir durum olması nedeniyle

orijinalliğı; bu hastaların uzun dönemde seyri ve tedavi yöntemleri geliştirilmesi açısından tıp literatürüne katkı sağlanması hedeflenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Koronavirüsler

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesinde yer almaktadırlar (4). Hızlı mutasyon ve rekombinasyon kapasitesine sahip 65-125 nm çapında tek sarmallı, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Nükleokapsidi çevreleyen zarftan çıkan glikoprotein yapıdaki sivri uçlar şeklinde görünen Spike (S) proteinlerin elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde güneşin çevresindeki korona tabakasına benzeyen ışık halkası gibi görünmesi nedeniyle Latince taç anlamına gelen “korona” kelimesi ile birleştirilerek isimlendirilmişlerdir. İnsanlarda ve hayvanlarda solunum veya bağırsak enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir (5,6). Filogenetik olarak alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört gruba ayrılmaktadırlar (7). Alfakoronavirüslerden HCoV-229E, HCoV-NL63 ve betakoronavirüslerden HCoV-OC43, HCoV-HKU1 insanlarda hastalığa neden olmaktadır (4,8). Spike (S) proteini, nükleokapsid (N) proteini, membran (M) proteini ve zarf (E) proteini olmak üzere dört ana yapısal protein içermektedirler (9). HCoV-229E, HCoV-NL63 ve HCoV-OC43 hafif solunum yolu enfeksiyonuna, HCoV-HKU1 pnömoni tablosuna yol açarken, yarasa kaynaklı ağır akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve deve kaynaklı orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ciddi akut solunum sendromuna yol açmaktadır. Günümüzde, insanları enfekte edebilen yedinci koronavirüs olarak belirlenen SARS-CoV-2 betakoronavirüs cinsi içinde yer almaktadır (5,10).

Koronavirüslerin konak hücreye tutunmasını S proteinin yüzeyinde bulunan ve değişkenlik gösterebilen reseptör bağlanma bölgesi (RBB) sağlamaktadır. Reseptör bağlanması ve membran füzyonu, enfeksiyon döngüsündeki ilk ve kritik adımlar olduğundan insan müdahaleleri için birincil hedef olarak değerlendirilmektedirler (11).

### 2.2 COVID-19

İki bin on dokuz yılı sonunda, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan kentinde bir grup pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi ve hızla dünya genelinde yayılan bu yeni tip koronavirüs, SARS koronavirüsüne benzer

hastalık seyri nedeniyle “SARS-CoV-2” olarak adlandırıldı. Çocuklarda SARS-CoV-2’ye bağlı semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görülmektedir; meydana geldiğinde, genellikle hafif seyreder, ancak ciddi vakalar bildirilmiştir (12-14). SARS-CoV-2’nin hedefi olarak düşünülen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörünün düşük gen ekspresyonu nedeniyle, çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha az şiddetli akciğer belirtileri olduğu görüldüğü için klinik belirtilerin erişkinlerden farklı olabileceği ifade edilmektedir (15,16).

## **2.3 MIS-C**

### **2.3.1 Tanım**

Nisan 2020’de Birleşik Krallık’tan gelen raporlar ile çocuklarda Kawasaki Hastalığı (KH)’nın inkomplet tipi veya Toksik Şok Sendromu (TSS)’na benzer bir vaka serisi tanımlandı (17). Bu vakaların en az 4 gündür olan ateş yüksekliğine ek olarak yaygın başvuru semptomları arasında kusma, karın ağrısı ve/veya diyare dahil olmak üzere büyük oranda gastrointestinal semptomlar; ayrıca konjonktivit ve döküntü dahil olmak üzere KH’yi anımsatan mukokutanöz semptomlar; baş ağrısı, sinirlilik ve ensefalopati gibi nörolojik bulgularının olduğu dikkat çekmiştir (18). Dünyanın başka yerlerinde de benzer şekilde etkilenen çocuklarla ilgili raporlar ile birleştirilince MIS-C tanımlanmış oldu (19,20).

### **2.3.2 Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri’nde, New York’taki vaka artışlarından elde edilen verilere dayanan kaba insidans tahminleri, 21 yaşın altındakiler arasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu insidansını 100.000’de 322 ve aynı yaş grubunda MIS-C insidansını 100.000’de 2 olarak belirtmektedir (21). Bununla birlikte, çocuklar arasında asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyon olasılığının erişkinlerden daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, çocuklar arasında potansiyel olarak yüksek bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle, MIS-C için risk altında olabilecek toplam çocuk sayısı bilinmemektedir (22,23). MIS-C vakalarının derlendiği bir sistematik incelemede vakaların %55’inin erkek cinsiyette ve medyan yaşın 8,6 yaş olduğu, bir başka derlemede ise medyan yaşın 7 ile 10 yaş arasında değiştiği, yaş aralığının 7 ay ile 20 yaş olarak tespit edildiği belirtilmiştir (24,25). CDC’nin COVID-19 ile ilgili

resmi sayfasında veriler sürekli güncellenmekle birlikte en son 31 Mayıs 2022 tarihinde CDC'ye bildirilen vakalarla oluşturulan güncel tabloda olgu kriterlerini karşılayan toplam MIS-C vaka sayısı 8225 iken, ölen vaka sayısı 69 olarak belirtilmekte ve yine aynı internet sayfasında, farklı olgu serilerinde belirtilen etnik özellik siyahi ve İspanyol kökenli bireylerin fazla olduğu yönündeyken, beyaz ırk oranı öne geçmiş görünmektedir (21,25-27). Olguların %71 gibi yüksek oranda gastrointestinal semptomlara sahip oldukları, %68'inde kritik bakım desteği gerektiği saptanmıştır (28). Astım ve obezite yaygın komorbiteleri olarak belirtilmekteyken (27) 186 hastalık bir vaka serisinde Feldstein ve ark. (25) MIS-C hastalarının %73'ünün önceden sağlıklı olduğunu, tanımlı kronik hastalıklarının olmadığını bildirmiştir.

### **2.3.3 Patogenez**

İnkomplet KH, TSS veya sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositoz/Makrofaj Aktivasyon Sendromu (sHLH/MAS) benzeri olarak tarif edilen MIS-C hastalığının semptomatik veya asemptomatik COVID-19 enfeksiyonunu takiben görülen inflamasyon ile ilişkili gecikmiş bir immünolojik fenomen olduğu düşünülmektedir (18). Ancak, patofizyolojisinden virüse karşı anormal yanıtla giden veya subakut dönemde ortaya çıkması nedeniyle virüsün direkt sebep olduğu immün disregülasyon mu, yoksa miyokardiyal hasar mekanizmalarından bir veya birkaç tanesinin kombinasyonunun mu sorumlu olduğu net değildir (20,27,29-31). SARS-CoV-2 ile erken enfeksiyon fazı (Evre I), çocuklarda büyük oranda asemptomatik veya hafif semptomatik olabilir. Pulmoner faz (Evre II) yetişkinlerde şiddetlidir, ancak birçok çocukta hafiftir veya yoktur. Erken enfeksiyon dönemi, makrofaj aktivasyonunu ve ardından yardımcı T hücrelerinin uyarılmasını tetikliyor gibi görünmektedir. Bu da sitokin salınımına, makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin uyarılmasına ve B hücreleri ve plazma hücreleri aracılığıyla üretilen antikorlarla hiperimmün yanıtı yol açmaktadır (Evre III). Bu immün disregülasyon, etkilenen çocuklarda inflamatuvar sendromla ilişkilidir. SARS-CoV-2 ile doğrudan enfeksiyonun bu hiperinflamatuvar tabloda rol oynama olasılığı daha düşüktür (18).

#### 2.3.4 Tanı Kriterleri

DSÖ ve Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) tarafından MIS-C için birbirine benzer ancak birtakım farklılıklar içeren tanı kriterleri belirlendi. DSÖ'ye göre 20 yaşından küçük, en az üç gündür ateş yüksekliği olan, en az iki multisistem klinik belirtisi olan (döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya el, ayak veya ağızda mukokutanöz inflamasyon bulgusu, hipotansiyon veya şok, kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anomaliler, koagülopati kanıtının olması, akut gastrointestinal semptomlar), inflamatuvar belirteçleri yüksek, bakteriyel enfeksiyonların dışlandığı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı belirlenen vakalar MIS-C kabul edilmektedir (32,33). CDC'ye göre 21 yaşın altında olan, en az 24 saattir 38 derece ölçülen veya 24 saatten uzun süredir subjektif ateş bulgusu olan, laboratuvar parametrelerinde inflamatuvar belirteçleri (CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6 seviyelerinde yükselme, nötrofili, lenfositopeni, hipoalbuminemi) saptanan, kardiyovasküler, solunum, renal, nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik sistemlerinden en az ikisinde tutulumu olan, hastane yatışı gerektiren şiddetli hastalığı olan, anlamlı ve alternatif başka tanısı olmayan, geçirilmiş veya mevcut SARS-CoV-2 kanıtı olan hastalar MIS-C kabul edilmektedir (34,35).

Komplet KH için 4 günden uzun süren açıklanamayan ateş ve 5 klinik kriterlerden en az 4 tanesinin olması beklenirken, İnkomplet KH için 2-3 tane klinik kriter olmasıyla tanı konmaktadır (36). TSS ise 5 kriterin tümü ile olası vakalar tanımlandıktan sonra kesin vaka tanımı tüm bu kriterlere ek döküntü başladıktan 1-2 hafta sonra görülen soyulmalar ile kesinleştirilir (37).

**Tablo 1. MIS-C, Kawasaki Hastalığı ve Toksik Şok Sendromu için tanı kriterleri**  
(33,34,38,39)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>MIS-C CDC Tanı Kriterleri</b><br/>(4 kriterin tümü karşılanmalı):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 21 yaş altı</li> <li>2. Aşağıdakilerin tümü <ul style="list-style-type: none"> <li>- En az 24 saattir olan 38 derece üzerinde ateş</li> <li>- İnflamasyonun laboratuvar bulgusu (yükselmiş CRP değeri gibi)</li> <li>- Multisistem tutulum (2 veya daha fazla organ sistemi tutulumu)</li> </ul> </li> <li>3. Alternatif tanının olmaması</li> <li>4. Yakın zamanda veya yeni geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti kanıtı</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><b>MIS-C DSÖ Tanı Kriterleri</b><br/>(6 kriterin tümü karşılanmalı):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 20 yaş altı</li> <li>2. En az 3 gündür olan ateş</li> <li>3. Multisistem tutulum belirtileri (en az 2 tanesi) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Döküntü, konjonktivit, mukozit, el veya ayaklarda şişlik</li> <li>- Hipotansiyon veya şok</li> <li>- Koagülopati</li> <li>- Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma, karın ağrısı)</li> </ul> </li> <li>4. İnflamasyon belirteçlerinde yükselme (mesela CRP)</li> <li>5. İnflamasyonun açık bir nedeni olmaması</li> <li>6. Yakın zamanda veya yeni geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti kanıtı</li> </ol> |
| <p><b>Kawasaki Hastalığı (KH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Komplet KH: 4 günden uzun süren açıklanamayan ateş ve aşağıda yer alan 5 kriterden en az 4 tanesinin olması</li> <li>- İnkomplet KH: 4 günden uzun süren açıklanamayan ateş ve aşağıda yer alan 5 kriterden 2-3 tanesinin olması</li> </ul> <p>Klinik kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eksüdanın eşlik etmediği bilateral bulbar konjonktival hiperemi</li> <li>2. Oral mukoz membran değişiklikleri, çatlamış veya kızarmış dudaklar, kızarmış farinks veya çilek dil gibi</li> <li>3. Periferik ekstremitelerde değişiklikleri, avuç içi ve ayaklar tabanında eritem, akut dönemde el veya ayaklarda ödem, konvalesan dönemde periungual soyulmalar gibi</li> <li>4. Polimorfik döküntüler</li> <li>5. Servikal lenfadenopati (çapı 1,5 cm üzerinde en az 1 lenf nodu)</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Toksik Şok Sendromu (TSS)</b></p> <p>Aşağıdaki 5 kriterin tümü ile olası vakalar tanımlanır:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En az 38,9 derece olan ateş</li> <li>2. Döküntü (diffüz maküler eritem)</li> <li>3. Hipotansiyon</li> <li>4. Multisistem tutulum (en az 3 organ sisteminde tutulum)</li> <li>5. Olası organizmalar için mikrobiyolojik ve/veya serolojik testlerin negatif olması</li> </ol> <p>Kesin vaka tüm bu kriterlere ek döküntü başladıktan 1-2 hafta sonra görülen soyulmalar ile tanı alır.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### 2.3.5 Tanı

DSÖ'ye göre 6 grup kriterden tümünün karşılanması beklenmektedir (33). Benzer olmakla birlikte CDC kriterlerine göre ise 4 grup kriterden tümünün karşılanması beklenmektedir (34,35). COVID-19 ile ilişkili ergenler ve MIS-C hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında şiddetli olmayan COVID-19 hastalarıyla karşılaştırıldığında, MIS-C hastaları daha düşük Absolü Lenfosit Sayısı (ALS) ve daha yüksek Absolü Nötrofil Sayısı (ANS), CRP ve D-dimer seviyelerine sahip olarak bulunurken; şiddetli COVID-19 hastalarıyla karşılaştırıldığında, MIS-C hastaları daha düşük LDH ve trombosit sayılarına ve daha yüksek ESR seviyelerine sahip olarak belirtilmektedir. Şiddetli MIS-C hastalarında, şiddetli olmayan MIS-C hastalarından daha yüksek Beyaz Kan Hücreleri (WBC), ANS, CRP, D-dimer ve ferritin seviyeleri gözlenmektedir. MIS-C seyrinde, daha küçük çocuklarda (0-5 yaş), büyük çocuklara/ergenlere göre daha düşük CRP ve ferritin seviyelerinin saptanması sonucu bu inflamatuvar belirteçlerin ölçümünün, klinisyenlere MIS-C ve ilişkili bozuklukların doğru bir şekilde değerlendirilmesinde ve teşhisinde yardımcı olabileceğini düşündürmüştür (40).

MIS-C hastalarında en sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar ise şok, kardiyak aritmiler, perikardiyal efüzyon ve koroner arter dilatasyonu olarak belirtilmektedir ve hastaların yarısından fazlasında azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) mevcut olup çocukların büyük çoğunluğu kontrol edildiğinde kardiyak troponini yükselmiş olarak bulunmuştur (41). MIS-C hastalarında izlenen kardiyorespiratuvar tutulum, respiratuvar tutulumun eşlik etmediği kardiyovasküler tutulum ve tek başına mukokutanöz tutulumun, COVID-19 hastalarında tek başına izlenen respiratuvar tutuluma göre görülmesi daha olası bulunmuştur. MIS-C hastaları arasında ise %34,2 oranında görülen sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalmanın %91'i ve %13,4 oranında görülen koroner arter anevrizmasının ise %79,1'inin 30 gün içinde normale döndüğü gösterilmiştir (42).

### 2.3.6 Evreleme

MIS-C'nin hastalık şiddet skoru literatürde iyi tanımlanmamıştır. Ancak ateş yüksekliğinden başka yaşamsal bulgularında bir anormallik olmayan, oral alımı

zayıflığı dışında yatış kriteri bulunmayan, hafif dehidrate ve klinik ilerleme gösterebilecek hastalar “hafif”; şok veya diğer yoğun bakım takibi gerektirecek kriterleri olmayan hastalar “orta”; tüm tanı kriterlerini karşılayan ve hasta görünümü, organ disfonksiyon veya hasarı bulgusu olan, kardiyovasküler veya solunum desteği gerektiren, yoğun bakım takibine alınan hastalar ise “ağır” olarak sınıflandırılmaktadır. Kılavuzlarda persistan ateş ve/veya devam eden ve önemli son organ tutulumu “dirençli hastalık” olarak tanımlanmıştır fakat tanım açısından İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) ile ilgili olarak ateşin zamanlaması için henüz böyle bir yorum yapılamamaktadır. Kawasaki Hastalığı için bu, IVIG tedavisinin tamamlanmasından 36 saat sonradır (43).

MIS-C hastalarında inflamasyonun laboratuvar belirteçleri, hastalığın şiddeti ile ilişkili ipucu vermektedir. Bir olgu serisinde belirtildiği üzere şok gelişen çocukların CRP değerlerinin, nötrofil sayılarının ve kardiyak belirteçlerin daha yüksek, lenfosit sayılarının ve albümin düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır (31,44).

COVID-19’lu çocuklarda şiddet skoru belirlemek için ise antiviral kullanımına ilişkin çok merkezli geçici kılavuzda sağlanan şiddet tanımları kullanılmaktadır. Buna göre, yeni veya artan oksijen gereksinimi olmayan vakalar “hafif veya orta dereceli hasta” olarak ifade edilirken; invaziv veya noninvaziv olmak üzere yeni veya artan ventilasyon desteği gereksinimi olmadan yeni gelişen veya artan oksijen ihtiyacı olan vakalar “ağır hasta”; invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon desteği gereksinimi olan, sepsis, çoklu organ yetmezliği veya hızla kötüleşen klinik gidişata sahip vakalar ise “kritik hasta” olarak sınıflandırılır (45).

### **2.3.7 Ayırıcı Tanı**

Klinik belirti ve bulguları, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri açısından KH ile fenotipik benzerlik gösterse de bazı farklılıklar tanıda ipucu olmaktadır; Klasik KH’den farklı olarak MIS-C, genelde daha büyük çocuk ve ergenleri etkiler; Asya kökenli bireylerde daha az görülür; başta karın ağrısı olmak üzere gastrointestinal sistem semptomları daha yaygındır; miyokardiyal disfonksiyon daha sık ortaya çıkar; CRP, ESR, D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, IL-6 gibi

inflamatuvar belirteçler daha yüksek olma eğilimindedir; lenfopeni ve trombositopeni beklenmektedir. Koroner arter tutulumu açısından karşılaştırılabilir olup olmadığı açık değildir ancak MIS-C hastalarının koroner arter anormalliklerinin aksine kardiyak disfonksiyon ve hipotansiyon sergilemesi çok daha olasıdır (20,31,46). TSS, T hücrelerini seçici olmayan bir mekanizma ile uyararak büyük miktarda sitokin salınımına neden olan süperantijenler ile immün sistemin kontrolsüz uyarılmasına sekonder gelişen bir sendrom olup klinik bulgularında hipotansiyon, yaygın eritrodermik döküntü, mukoz membran tutulumu ve multisistem organ disfonksiyonu (böbrek, hepatik, hematolojik, solunum, kas ve nörolojik) içerir. Daha büyük çocuklarda ve kreatinin yüksekliği görülmesi açısından KH şok sendromundan ayrılmaktadır (18). sHLH'li hastalarda tipik olarak yüksek CRP, trigliserit ve D-dimer seviyeleri ile sistemik inflamasyonun yanı sıra koagülopati, karaciğer yetmezliği, santral sinir sistemi disfonksiyonu ve kardiyak disfonksiyon gibi organ disfonksiyonu kanıtı vardır. Özellikle, periferik beyaz kan hücresi sayısı, trombosit sayısı ve ESR, sHLH'de baskılanma eğilimindedir (47).

### **2.3.8 Yönetim**

MIS-C yeni bir hastalık olarak tanımlandıktan sonra çeşitli merkezlerde uygulanan tedavi yöntemlerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma olmaması, elde edilen verilerin tanımlayıcı ve gözleme dayalı olması nedeniyle COVID-19 Tedavi Kılavuzları Paneli'nde 21 yaşından küçük bireyler için birtakım öneriler getirilmiştir (48).

Panel, MIS-C'li çocuklar için immünomodülatör tedaviyi yönetirken multidisipliner bir ekiple konsültasyon önermekte ve bu nedenle bu yaklaşımı sağlayabilecek merkezlerde takip edilmesini önermektedir. IVIG ve glukokortikoidler, bildirilen MIS-C'li çocuk kohortlarında en sık kullanılan immünomodülatör ilaçlardır ve MIS-C ile hastaneye yatırılan çocuklar için IVIG tedavisinin düşük veya orta dozlu glukokortikoidlerle birlikte kullanılması ve hatta glukokortikoid kullanımına kontrendike bir durum olmadıkça kombinasyon tedavisi olarak verilmesi önerilmektedir. Ancak kombinasyon tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. IVIG infüzyonu sırasında hastanın kardiyak fonksiyonu ve sıvı durumunun dikkatle izlenmesi; sıvı durumu ile ilgili bir endişe

varsa, iki gün boyunca 1 g/kg olarak bölünmüş dozlarda verilebileceği vurgulanmaktadır. MIS-C'li çocuklar tipik olarak immünomodülatör tedaviye hızlı yanıt vermekte ve tedavinin ilk 24 saati içinde klinik iyileşme (ateşsiz izlem, son organ hasarında düzelme, inflamatuvar belirteçlerde gerileme) göstermekte oldukları belirtilmiştir. Klinik iyileşme olduğunda, steroid azaltımının başlanması ve klinik durumuna göre birkaç haftada sonlandırılması gerekmektedir (48).

İlk immünomodülatör tedaviden sonraki 24 saat içinde düzelmeyen dirençli olgular için anakinra, yüksek doz glukokortikoidler veya infliksimab ile yoğunlaştırma tedavisi önerilmektedir. Mevcut çalışmalar ışığında bu ajanlardan hangisinin daha etkili olduğunu belirten bir yayın yoktur. Yoğunlaştırma tedavisinde glukokortikoidlere ek olarak biyolojik ajan kombinasyonu yapılabileceği ifade edilse de anakinra ve infliksimab'ın beraber kullanımı önerilmemektedir. İkinci doz IVIG ise MIS-C'lerin yüksek IVIG direnç oranlarına sahip olmaları, hastalığın hızlı ilerlemesi ve aşırı sıvı yüklenmesi riski nedeniyle yoğunlaştırma stratejisi içine dahil edilmemiştir. Yoğunluğu önceden sağlıklı çocuklardan oluşsa da birden fazla immünomodülatör ajan alması nedeniyle MIS-C hastalarının enfeksiyon riski altında olduğuna dikkat çekilmektedir (48).

Kanama için risk faktörleri olmayan MIS-C hastalarının düşük doz aspirin alması gerektiği konusunda, KH olan çocuklardaki deneyime ve MIS-C'li çocuklarda benzer trombosit aktivasyonu ve endotelial disfonksiyon olasılığı göz önünde bulundurularak fikir birliğine varılmıştır. D-dimer seviyelerinde ve diğer koagülasyon değerlerinde anormallikler görülmesi ve belirgin yükselmeler olması, bu olguların artmış tromboz riski altında olabileceğini düşündürmektedir (49). Büyük koroner arter anevrizmaları ve/veya orta-şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu olan MIS-C hastalarının, intrakardiyak tromboz gelişme riski altında olması nedeniyle kontrendike olmadıkça antikoagülan tedavi almaları önerilmektedir (48).

MIS-C tedavisinde antiviral tedavinin rolü sistematik olarak incelenmemekle birlikte, MIS-C'nin birincil SARS-CoV-2 enfeksiyonundan haftalar sonra ortaya çıkan bağışıklık aracılı bir fenomen olarak kabul edilmesi sebebiyle, faydalı olması beklenmediği için bu hastalarda remdesivir gibi antiviral ajanların kullanımını önerilmemektedir (48).

Genel olarak, klinisyenlerin COVID-19 veya MIS-C'li hastalarda şok tablosunu kritik bakım standartlarına göre yönetmesini önermektedir (50). Mümkünse seri klinik değerlendirmeler, kardiyak ultrason veya ekokardiyografi, resüsitasyon yanıtını izlemek için laktat düzeyleri dahil laboratuvar belirteçleri kullanılması belirtilirken, ilk resüsitasyonunda %0,9 salin yerine dengeli kristaloidlerin uygulanması önerilmektedir. İnotropik ajan olarak dopamin yerine birbirine üstünlüğü açısından yeterli kanıt olmayan adrenalin veya noradrenalinin birinin kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Yeterli sıvı yüklenmesi ve vazopressör ajan kullanılmasına rağmen kardiyak fonksiyon bozukluğu ve persistan hipoperfüzyon kanıtı gösteren COVID-19 veya MIS-C'li çocuklarda inodilatörlerin (dobutamin veya milrinon gibi) kullanımı önermek için yeterli kanıt yoktur (48).

COVID-19'lu çoğu çocuk için hedef oksijen saturasyonu (spO<sub>2</sub>) %92-97 olarak önerilmektedir. Pediatrik akut respiratuvar distres sendromu (PARDS) gelişmesi durumunda ise solunan oksijen (FiO<sub>2</sub>) maruziyetini en aza indirmek için %92'nin altında spO<sub>2</sub> değeri kabul edilebileceği, ancak uzun süreli %88'in altında seyretmesinden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Konvansiyonel oksijen tedavisine rağmen hedef spO<sub>2</sub> değerine ulaşılamayan vakalarda öncelikle noninvaziv ventilasyon (NIV) veya yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) oksijen denemesi önerilmektedir. Hem NIV ve HFNC'nin birbirine üstünlüklerine dair, hem de pron pozisyonunun COVID-19'lu bebekler ve küçük çocuklarda yararına dair herhangi bir kanıt yoktur. Entübasyon ve mekanik ventilasyon endikasyonlarını karşılayan dirençli hipoksemili hastaların entübasyonunu geciktirmek amacıyla pron pozisyonu önerilmemektedir. Entübasyon için genel kurallar COVID-19 ile ilişkili hastalarda da geçerlidir (kaflı tüp kullanımı, en deneyimli kişinin müdahalesi, PARDS'ta düşük hacimli ventilasyon, yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) değeri, permisif hiperkapni vb.). Panel kararlarına göre inhale nitrik oksit (NO) rutin kullanımı önerilmemektedir (48).

Gerek COVID-19, gerekse MIS-C hastaları için hemodinamik parametrelerin sürdürülememesi veya akciğer koruyucu stratejilerin yetersiz kalması sonucu dirençli hipoksemi veya şok durumu gelişen vakalarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanımının gündeme gelmesi önerilmektedir (48).

### 2.3.9 Tedavi

MIS-C hastalarının birçoğunun bakteriyel sepsis ile uyumlu klinik özellikler ve laboratuvar bulguları gösterdiği göz önüne alındığında geniş antimikrobiyallerle başlangıç tedavisi uygundur. Bununla birlikte, bir hastada MIS-C olduğu anlaşıldığında ve bakteri kültürleri negatif olduğunda antimikrobiyal tedavinin kesilmesi önerilmektedir (18). Konsensus raporuna göre KH benzeri fenotipi olan tüm çocuklar için IVIG 2 gr/kg dozunda önerilmektedir ancak non-spesifik semptomları olanlarda durum net değildir. Metilprednizolon, her iki fenotip için ikinci basamak tedavi olarak önerilir ve KH benzeri fenotipi olan yüksek riskli çocuklarda IVIG ile aynı zamanda 3 gün boyunca günde 10-30 mg/kg/doz verilmesi tavsiye edilmektedir. Üçüncü basamak tedavi olarak biyolojik tedaviler (anakinra, infliximab, tocilizumab) önerilir. MIS-C tanılı tüm çocuklara en az 6 hafta boyunca düşük doz aspirin verilmesi gerektiği belirtilmektedir (51). Aspirine ek olarak, diğer kanama risklerinin olmadığı durumlarda (önemli kanama riski veya trombosit sayısının 20.000/mm<sup>3</sup> altında olması) beraberinde antikoagülasyon kullanımı (düşük moleküler ağırlıklı heparin, anfraksiyone heparin, direkt trombin inhibitörü, direkt oral antikoagülan) kontrendike değildir (52,53).

COVID-19 hastalarında antiviral kullanımı ile ilgili çeşitli görüşler vardır. Ülkemizde COVID-19 enfeksiyonunda en sık kullanılan antiviral ajan olan Favipiravir (FPV), influenza viral RNA polimerazının seçici ve güçlü bir inhibitörüdür, 15 Şubat 2020'de Çin'de yeni grip tedavisi için onaylanmıştır (54,55). Ayrıca diğer RNA virüslerine karşı anti-viral aktiviteler göstermiştir (56). İki bin yirmi yılı ekim ayında yayınlanan bir pilot çalışmada, FPV'nin COVID-19 hastalarında hastalık ilerlemesi ve viral klirens açısından daha iyi tedavi sonuçları gösterdiğini bulmuştur (57). Daha önce, hakkında COVID-19 geçiren erişkinler için önerilen ve çocuklarda çok kısıtlı sayıda hasta için kullanılabileceği yönünde bir görüş olan FPV, Ulusal Sağlık Merkezi'mizin (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı) daha önceki COVID-19 takip ve izlem rehberlerinin tedavi kısmında mevcut iken erişkinlerde yapılan daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalarda, FPV kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük

göstermediğini ortaya koymuştur. Buna karşın bu ilaçla ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiği için rutin COVID-19 tedavisinde önerilmese de her çocuk hasta için ayrı ayrı değerlendirilerek, hastanede yatan ağır viral pnömoni bulguları olan çocuklar ve risk faktörü olup klinik ilerleme gösteren vakalarda hekiminin uygun görmesi halinde, 15 yaş üzerindeki çocuklarda kullanılabileceği rehberlerde belirtilmiştir (58).

COVID-19 Tedavi Yönergeleri Paneli'nde değerlendirmeye alınan diğer ilaçların (klorokin veya hidroklorokin ve/veya azitromisin) yararı olmadığı için kullanılması önerilmemektedir (48).

### **2.3.10 İzlem**

Kısa süreli ateşi olan, kritik hastalığı olmayan ve çoklu sistem tutulumu göstermeyen bazı çocuklar için ayaktan tedavi ilk değerlendirmede düşünülebilir. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolit değerleri, CRP, ESR, tam idrar tahlili ve SARS-CoV-2 nazofaringeal PCR ve serolojiyi içeren bir ön laboratuvar çalışması, daha ileri değerlendirme veya hastaneye yatış gerekip gerekmediğine karar vermede yardımcı olabilir (18).

Ayırıcı tanıda semptomatolojiye dayalı olarak uygun olan diğer ateş nedenleri (yani solunum yolu virüsleri, streptokokal farenjit) için değerlendirme yapılmalıdır. İnatçı ateşi veya yeni semptomları olan çocuklar için, her 24 saatte bir ayaktan veya acil servis ortamında klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri tekrarlanmalıdır. Anormal laboratuvar değerleri veya klinik durumdaki değişiklikler için özel pediatrik bakım sağlayan bir hastaneye sevk kesinlikle düşünülmelidir (18).

Genel durumu iyi olan bir çocuk için inflamasyon belirteçlerinde gerilemenin ve stabil kardiyak fonksiyona sahip olması ve 24-48 saattir ateş ve kan kültüründe üreme olmaması, oral alımı tolere edebilmesi ve oksijen ihtiyacının olmamasının hastaneden taburcu olma kriterleri olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (43,51). Koroner arter anevrizmaları hafif hastalık seyrinden sonra bile görülebildiğinden, ekokardiyografi, takip sırasında önemli bir araştırma olmakla birlikte taburcu olduktan 1-2 hafta ve 6 hafta sonra klinik olarak izlenmesi gerektiği

belirtilmiştir (51). Miyokard hasarı açısından tanı anından itibaren altıncı aya kadar izlem önerilmektedir (59).

### **2.3.11 Prognoz**

SARS-CoV-2, üst ve alt solunum yolunu kaplayan epitel hücrelerini enfekte eder ve bu hücrelerde çoğalır. Daha sonra solunum yolu aracılığıyla pnömoniye neden olabilirken; miyokard hücrelerini, ince ve kalın bağırsak epitelini de enfekte edebilmektedir. Ayrıca şiddetli COVID-19 enfeksiyonları hiperkoagülasyon ve vasküler tromboza yatkınlık yaratarak akciğer, beyin ve ciltte embolizasyona yol açabilmektedir. Altta yatan vasküler patoloji endotel hücre ölümü, artmış vasküler geçirgenlik, inflamatuvar lenfositik hücrelerin toplanması, fibrin birikimi ve lümen boyutunda azalma ile ilişkili vaskülit, vasküler tromboz ve vasküler embolizasyona neden olmaktadır (18). Ayrıca yatırılarak izlenen COVID-19 ve MIS-C hastalarının tromboz gelişimi açısından karşılaştırıldığı bir başka makalede 12 yaş ve üzeri olmak, kanser, santral venöz kateter varlığı ve MIS-C hastalığı geçirmenin tromboz oluşumu ile anlamlı şekilde ilişkili bulunduğu belirtilmektedir (60). COVID-19 veya MIS-C hastalarında hastane mortalitesi %2,3 iken, tromboemboli hastalarda bu oran %28 (18'in 5'i) olarak belirtilmiştir. Bu bulguların, pediatrik tromboprofilaksi stratejilerini belirlemeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla ağır seyreden COVID-19 hastalarında ve MIS-C vakalarında hastalığın seyri sırasında çok yüksek D-dimer seviyelerinin varlığı, vasküler inflamasyonun hastalığın patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda akut solunum yetmezlikli COVID-19 hastalarında tüketim koagülopatisinden ziyade hiperkoagülasyonun görüldüğü, DVT'nin sık ve potansiyel ölümcül bir komplikasyon olduğu belirtilmektedir (61,62).

MIS-C geçiren olguların 3 ay sonraki kardiyak MR görüntülerinin değerlendirildiği bir çalışmada tanıdan sonraki 3-5 ayda, kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) MIS-C'li hastalarda akut miyokardit kanıtı göstermediği anlaşılmıştır. Bu durum MIS-C'de kardiyak etkilenmenin geçici olduğunu düşündürmektedir (63).

## 2.4 Soluble Endoglin

Endoglin (CD105), Dönüştürücü Büyüme Faktörü'nün (TGF) TGF-Beta-1 ve TGF-Beta-3 tipleri için homodimerik transmembran reseptörüdür. Çoğalan endotel hücrelerinin damar duvarında TGF-beta reseptör 3 olarak isimlendirilir. Diğer TGF-beta reseptörlerinden farklı olarak intrinsik kinaz aktivitesi içermez, daha çok TGF-Beta-1 ve TGF-Beta-3 sinyal yolağını düzenleyen bir koreseptör gibi işlev görür. TGF-Beta'nın kardiyovasküler sisteme etkisi anjiogenezis, kardiyak ve vasküler gelişim üzerine görülmektedir. Sitoplazmik kuyruk ve fosforilasyon seviyelerine göre iki izoforma ayrılmaktadır (Long Endoglin, proanjiogenik; Short Endoglin, antianjiogenik). Bu iki izoform TGF-Beta'nın proanjiogenik ve antianjiogenik yanıtları arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Endotelial hücrelerde TGF-Beta'ya ait Aktivin Reseptör Benzeri Kinaz-1 (ALK1) ve 5 (ALK5) adında iki tip inhibitör reseptör ve bu reseptörlere ait yollar vardır. TGF-Beta/ALK1 yolağı L-Endoglin tarafından uyarılarak endotel hücrelerinde proliferasyonu ve migrasyonu stimüle ederken, TGF-Beta/ALK5/smad3 yolağını inhibe ederek endotel hücresinin yaşlanmasını engeller. S-Endoglin ise TGF-Beta/ALK5/smad3 yolağını stimüle eder. NO bağımlı vazodilatasyonu regüle eden, endotelial NO sentaz (eNOS) ekspresyonunu arttıran TGF-Beta/ALK5/smad2 yolağı ise L-Endoglin ile stimüle edilirken, S-Endoglin ile inhibe edilir. Dinlenme halindeki endotel hücrelerinden saptanamayacak düzeyde salgılanan, iki izoformdan baskın olan L-Endoglin anjiogenezis, vasküler lezyonlar, inflamasyon ve iskemiye yanıt olarak artar ve endotelial hücreler dışında monosit, makrofaj ve düz kas hücrelerinden de salgılanır. Aterosklerotik lezyonlar varlığında bu hücrelerden L-Endoglin ekspresyonu artarken, bu lezyonlardan aynı zaman da hem L-Endoglin hem de S-Endoglin ekspresyonu artmaktadır. sEng ise membranda yer alan Endoglin'in hücre dışı alanının membran tipi Metalloproteinaz-14 tarafından bölünmesi ile üretilen çözünür bir Endoglin formudur. Hipoksi, inflamasyon, oksidatif stres, proaterojenik mediatörler tarafından salınımı tetiklenir. Spesifik plazma TGF-Beta ailesi ligandlarının temizleyicisi olarak görev yapar. eNOS ekspresyonu ve TGF-Beta sinyalini inhibe ederek aterojenez geliştirir (64,65). İlginç bir şekilde, pulmoner endoteldeki hiperoksinin, L-endoglin'i baskımlarken S-endoglin'i arttırdığı rapor edilmiştir (66).

Sağlıklı bireylerde endotelyum fonksiyonlarının asıl düzenleyicisi vazodilatör ajanlar olan NO ve prostasiklinlerdir. Endotelyum, konak defansı ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan risk faktörleri (hiperlipidemi, diyabetes mellitus vb.) ile aktive edilirse Endotelin-1 (ET-1), Anjiotensin-2 (AT-2), Trombin ve diğer vazokonstriktör maddeler baskın hale gelir, ayrıca E-Selektin, P-Selektin, Hücreler Arası Adezyon Molekülü - 1 (ICAM-1) ve Vasküler Hücre Adezyon Molekülü - 1 (VCAM-1) gibi maddeler aracılığıyla endotelyal permeabilite ve adezyon, sonucunda da lökositler ve makromoleküllerin akışı artar. Bahsedilen mekanizma tekrarlar ve kronik hale gelirse endotelyal düzeyde disfonksiyona neden olmaktadır. İzlenen morfolojik, aterosklerotik değişiklikler inme, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve periferik arter hastalığına neden olur. Endotelyal disfonksiyonun oldukça erken evrede saptanması, oluşacak komplikasyonları önlemeye yardımcıdır. Günümüzde kullanılmakta olan noninvaziv yöntemlerin (Flow mediated dilatasyon, periferik arter tonometri vb.) invaziv yöntemlere göre daha ucuz ve prognostik değeri daha iyi olmasına rağmen, kişisel tecrübeye bağlı olması ve yöntemlerin kullanımı hakkında sınırlı bilgiye sahip olmamız nedeniyle endotelyum hücrelerine spesifik ideal biyobelirteçler aranmıştır. Buna göre ideal biyobelirteçler; endotelyuma özgü olmalı, altta yatan hastalığı temsil etmeli, tekrarlanabilir olmalı, tek bir değerlendirmede klinik yargı için faydalı olmalı, hastalığın ciddiyetiyle ilişkilendirilmiş, basit ve düşük maliyetli yöntemlerle ölçülebilmelidir. Tüm bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda sEng; NO ve ET-1 gibi belirteçlerden daha stabil olması nedeniyle öne çıkmaktadır (64,65).

Literatüre bakıldığında, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile giden kalp yetmezliği hastalarında bakılan yüksek sEng seviyeleri ile karşılaştırılan bulgular arasında güçlü korelasyon saptanan bir çalışmada (67) belirteç seviyelerinin kalp yetmezliği patofizyolojisiyle güçlü bir ilişkisi olduğu; bir başka çalışmada (68) ise sEng ile fare beyinlerinde mikrogial aktivasyonun eşlik ettiği displastik damar oluşumunun indüklendiği gösterilmiştir. Ailesel Hiperkolesterolemi tanılı hastalarda Lipoprotein Aferezi ile sEng seviyelerinde düşme ve endotelyal disfonksiyon ile kardiyovasküler prognozda iyileşme sağlandığını ifade eden bir başka çalışma (69) yine MIS-C ve COVID-19 vakalarında sEng'in tedavi hedefi olabileceğini düşündürmektedir. Yine bir başka virüs enfeksiyonu olan Dengue Humması'nda sEng'in patofizyolojide

önemli olabileceği, klinik gidişi öngörebileceği belirtilmiştir (70). Metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların değerlendirildiği bir başka makalede endotel disfonksiyonda sEng düzeyinin ve ilgili patolojilerin risk faktörü olarak ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır (71).

Rutin pratikte kullanmakta olduğumuz D-dimer, mevcut trombüsün fibrinolitik sistem tarafından düzenli olarak parçalanmasından kaynaklanan çözünür bir fibrin yıkım ürünüdür. Venöz tromboembolizm (VTE) tanısı için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve bu endikasyon için rutin olarak kullanılmaktadır. VTE hastalarında antikoagülan tedavi süresini belirlemek, yaygın damar içi pıhtılaşmayı tanımak ve izlemek için, ayrıca VTE için yüksek riskli hastaları belirleme açısından uygun bir biyobelirteçtir (72). VTE dışında pek çok farklı hastalık kliniğinde serum değerinin yükseliyor olması ve mevcut hastalığın şiddetinden bağımsız olması nedeniyle vasküler inflamasyonun spesifik belirteci olarak kullanımı sınırlıdır (73). Bu yüzden COVID-19 ve ilişkili hastalıklarda da izlenen vasküler inflamasyonu açıklayabilecek, erken tanımaya yardımcı, hastalığın seyri hakkında fikir verebilecek, endotel hücrelerine spesifik bir biyobelirtecin gerekli olduğu düşünülmüştür. Soluble-Endoglin (sEng) bu amaçla araştırılan biyobelirteçlerdendir. Çocuk hasta grubunda yapılan iki çalışmada Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) tanılı adolesan vakalarda, hastalıklarının subklinik evresinde yapısal vasküler değişiklikler ortaya çıkmadan hatta mikroalbuminüri görülmeden önce, endotel fonksiyonundaki bozulmaya paralel olarak serumda sEng konsantrasyonlarının artabileceği sonucuna varılmıştır (74,75). Buradan yola çıkarak T1DM’de olduğu gibi, hastalığın çok erken evrelerinde endotel hasarını göstermesi açısından serum sEng düzeyinin COVID-19 ve MIS-C vakalarında da anlamlı olabileceği düşünülebilir.

Sonuçta sEng endotelyal hasar, aktivasyon, inflamasyon ve endotelyal yaşlanma için yararlı bir belirteçtir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tek merkezli prospektif olarak tasarlanan çalışmamıza Nisan 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Pandemi Kliniği'nde izlenen MIS-C tanısı almış 1 ay-18 yaş arası 28 çocuk hasta ile kontrol grubu olarak değerlendirilmek üzere akut semptomatik COVID-19 tanısı alan 17 çocuk hasta dahil edildi. Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni alınmıştır. (Karar sayı: 5/23, 15.04.2021)

Yatış endikasyonu bulunan akut semptomatik COVID-19 tanılı çocuk hastalardan semptomların başladığı ilk hafta, 30. gün ve 3. ay olmak üzere üç, MIS-C tanısı almış olgulardan tanı konulduğu gün 0. gün ve sitokin fırtınasının azalması beklenen ortalama beşinci gün olmak üzere 0, 5, 30. günlerde, 3. ay ve 6. ay olmak üzere beş defa serum örneği olguların ebeveynlerine bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalatılarak tamamlanmıştır. Serum örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra eppendorf tüpler içinde -20 derecede saklanmıştır. Tüm örneklerle yalnızca katılımcı araştırmacı tarafından bilinen kod numaraları verilerek tüm örneklerin çalışma bitiminde merkezimize ait biyokimya laboratuvarında aynı anda çalışılması sağlanmıştır. Çalışmaya dahil olan biyokimya uzmanına hasta ve kontrol grubu ayrımı yapılmaksızın tüm serum örnekleri kod numaraları verilerek teslim edilmiş ve kör katılımı sağlanmıştır. Örnekler tek bir kit (Cat.No.E0316Hu) ile toplu olarak Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Ölçüm (ELISA) yöntemi ile çalıştırılmıştır. Kit sonucunun ölçüm aralığı 0,5-200 ng/mL, sensitivitesi 0,25 ng/mL idi. Tekrarlanabilirlik katsayısı aynı gün çalışılan kitler için <8%, farklı gün çalışılanlar için <10 olarak belirtilmektedir. Kitler çalışıldıktan sonra kalibratörlere göre hesap edilen veriler bir hafta içinde kaydedildi. Mevcut kit sayısının kısıtlı olması nedeniyle referans aralığının üzerindeki değerler için ölçümler tekrarlanamadı.

Soluble endoglin biyobelirteci için proforma fatura ektedir. (Kit başı 2322 TL, toplam 4644 TL) Yazıcı için proforma fatura ektedir. (1416 TL) Toplam bütçe 6060 TL olarak Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından karşılanmıştır (Karar sayı: 66, 16.04.2021).

### **3.1. Araştırmanın Türü**

Çalışmamız tek merkezli ve prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır.

### **3.2 Dahil Etme Kriterleri**

Nisan 2021 - Nisan 2022 tarihleri arasında MIS-C veya COVID-19 tanısı olarak Çocuk Pandemi Kliniği'nde izlenen 1 ay - 18 yaş arası, ebeveynlerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılarak rızası alınmış çocuk hastalar.

### **3.3 Hariç Tutma Kriterleri**

Hariç tutulma kriterleri olarak COVID-19 tanısı almış hastalardan izlemde MIS-C gelişmesi, komorbidite dışında altta yatan kronik hastalığı olması, yaş grubu tanımlaması dışında kalması, verileri eksik ve onamı alınmamış olması, çalışma başlangıcında gönüllü olup izlemde olguların kendi istekleri ile çalışmadan çıkmak istemesi olarak belirlenmiştir.

### **3.4 Verilerin İfade Edilmesi**

Birincil sonuç değişkenleri olarak MIS-C tanısı almış çocuk hastalar ve kontrol grubumuz olan akut semptomatik COVID-19 geçiren çocuklar olmak üzere iki grup oluşturulduktan sonra, bu olguların serum örneklerinde sEng seviyeleri karşılaştırıldı. Bu değerler hiçbir şekilde çalışmaya dahil olan hastaların klinik tedavi ve takibinde karar verdirici olarak kullanılmadı. Halihazırda bu hastaların dosyalarında kayıtlı klinik, laboratuvar verileri, hastaneden veri kullanım izni alınarak ikincil demografik değerler elde edildi. Tanı koyma aşamasında bakılan laboratuvar belirteçleri için hastane bütçesine fazladan yük oluşturulmadı. Çalışma grubuna dahil edilebilmesi için COVID-19 tanılı olgularda veri kullanım izni için Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'na yapılan başvurudan olumlu yanıt alındı.

Çalışmada laboratuvar hayvanı kullanılmamıştır. Katılımcıların yaş aralığı, antropometrik özellikleri, randomizasyon, katılımcıların ailelerine imzalatılan onam formu bulunması, belirteçlerin körleme çalışılması gibi özellikleri bakımından CONSORT 2010 kılavuzuna uygundur (76). Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### 3.5 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, %25-%75 çeyreklik (Q1-Q3) ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İki'den fazla bağımlı ölçümün karşılaştırılmasında Friedman Testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan farklılıklarda Bonferroni-Dunn prosedürü kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler, veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Anlamlı çıkan farklarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. MIS-C ve COVID-19 hastalarını ayırt etmede **Eng** değişkenlerinin tanı testi performansını değerlendirmede, duyarlılık, seçicilik, +PV, -PV, +LR, -LR değerleri sunularak, kesim noktaları ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir. ROC analizleri Medcalc deneme sürümü ile yapılmıştır. Diğer bütün analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Pandemi Kliniği'nde Nisan 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında yatış endikasyonu bulunduğu için izlenen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan MIS-C tanısı almış 28 olgu, COVID-19 tanısı almış 17 olgu değerlendirilmiştir.

##### 4.1 Demografik Veriler ve Gruplandırma

MIS-C olgularının medyan tanı yaşı 110 (79-137) ay iken, COVID-19 hastalarının ise 157 (16-187) ay olarak saptandı. Vücut ağırlığı medyan değeri MIS-C grubunda 31 (23-44) kg, COVID-19 grubunda ise 59 (11-65) kg olarak hesaplanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında tanı yaşı ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Vücut kitle indeksi (VKİ) standart sapma skoru (SDS) açısından bakıldığında MIS-C grubunda medyan değeri 0,09 (-0,67-1,02) iken, COVID-19 grubunda 1,36 (0,07-1,8) olarak bulunmuştur. VKİ SDS değerlerine göre iki grup kıyaslandığında ise COVID-19 grubunda MIS-C grubuna göre medyan değerin daha yüksek düzeyde olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p=0,03$ ). Tablo 2'de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 2.** Antropometrik ölçümlerin ortalama sayısal değerleri

| Ölçüm               | Grup            |                   | p     |
|---------------------|-----------------|-------------------|-------|
|                     | COVID-19        | MIS-C             |       |
|                     | Medyan (Q1-3)   | Medyan (Q1-3)     |       |
| Tanı Yaşı (Ay)      | 157 (16-187)    | 110 (79-137)      | 0,242 |
| Vücut Ağırlığı (Kg) | 59 (11-65)      | 31 (23-44)        | 0,128 |
| VKİ SDS             | 1,36 (0,07-1,8) | 0,09 (-0,67-1,02) | 0,03* |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SDS: Standart Sapma Skoru

Olgular cinsiyet özellikleri açısından karşılaştırıldığında MIS-C grubunda %54 ve COVID-19'larda olgularında %53 oranında olmak üzere erkek hakimiyeti gözlenmektedir. Ancak cinsiyetin her iki grupta da istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 3'te veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 3.** Gruplara göre cinsiyet dağılımı hasta özellikleri tablosu

|          |       | Grup     |     |       |     | p     |
|----------|-------|----------|-----|-------|-----|-------|
|          |       | COVID-19 |     | MIS-C |     |       |
|          |       | n        | %   | n     | %   |       |
| Cinsiyet | Erkek | 9        | 53% | 15    | 54% | 0,967 |
|          | Kız   | 8        | 47% | 13    | 46% |       |

\*0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Çalışmada MIS-C ve COVID-19 grubunda hastaların vücut ağırlığı persentil oranlarının ve VKİ SDS düzeylerinin farklı olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Veriler Tablo 4'te detaylı sunulmuştur.

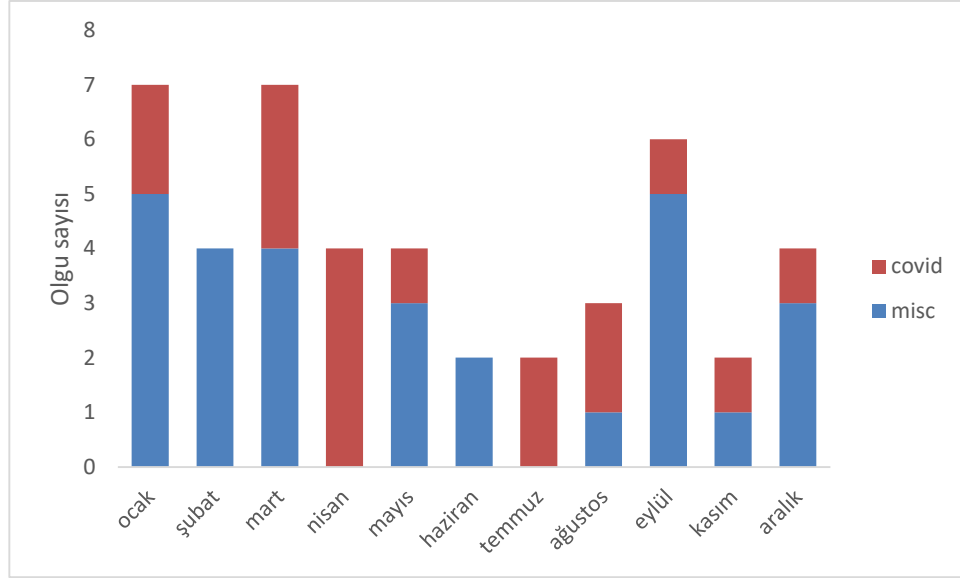
**Tablo 4.** Gruplara göre vücut ağırlığı persentil ve VKİ SDS değerleri

|                          |              | Grup     |     |       |     | p     |
|--------------------------|--------------|----------|-----|-------|-----|-------|
|                          |              | COVID-19 |     | MIS-C |     |       |
|                          |              | n        | %   | n     | %   |       |
| Vücut Ağırlığı Persentil | <3           | 0        | 0%  | 1     | 4%  | 0,553 |
|                          | 3-89         | 12       | 71% | 20    | 71% |       |
|                          | 90-96        | 1        | 6%  | 4     | 14% |       |
|                          | ≥97          | 4        | 24% | 3     | 11% |       |
| VKİ SDS                  | Zayıf        | 0        | 0%  | 2     | 7%  | 0,235 |
|                          | Normal       | 8        | 47% | 19    | 68% |       |
|                          | Fazla Kilolu | 6        | 35% | 4     | 14% |       |
|                          | Obez         | 3        | 18% | 3     | 11% |       |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SDS: Standart Sapma Skoru

Olguların sağlık kuruluşuna başvuru yaptıkları aylar sıklıkla MIS-C olguları için Ocak ve Eylül ayları (%18) iken COVID-19 olguları için Nisan ayı (%24) olmuştur. Veriler Şekil 1'de detaylı sunulmuştur.



**Şekil 1.** Olgu başvurularının aylara göre dağılım grafiği

MIS-C ve COVID-19 grupları için astım, diyabet ve obezite komorbiditeleri değerlendirildi. Buna göre MIS-C olgularında astım ve diyabet mevcut değilken, obezite 28 olgudan üçünde görülmüştür (%11). COVID-19 grubu içinde ise diyabet olgularımızda mevcut değilken, obezite 17 olgudan üçünde (%18), astım ise bir olguda (%6) görülmüştür. Veriler Tablo 5’te detaylı sunulmuştur.

**Tablo 5.** Gruplara göre komorbiditelerin oranı

|                |     | COVID-19 |      | MIS-C |      | p     |
|----------------|-----|----------|------|-------|------|-------|
|                |     | n        | %    | n     | %    |       |
| <b>Astım</b>   | yok | 16       | 94%  | 28    | 100% | 0,378 |
|                | var | 1        | 6%   | 0     | 0%   |       |
| <b>Diyabet</b> | yok | 17       | 100% | 28    | 100% |       |
|                | var | 0        | 0%   | 0     | 0    |       |
| <b>Obezite</b> | yok | 14       | 82%  | 25    | 89%  | 0,658 |
|                | var | 3        | 18%  | 3     | 11%  |       |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Olguların kliniğe yatırılarak izlem sürelerine bakıldığında MIS-C grubunda medyan değer 7 (7-9), COVID-19’larda medyan takip süresi ise 7 (5-9) gün olarak görülmüştür. Bu süreler açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 6’da veriler detaylı sunulmuştur.

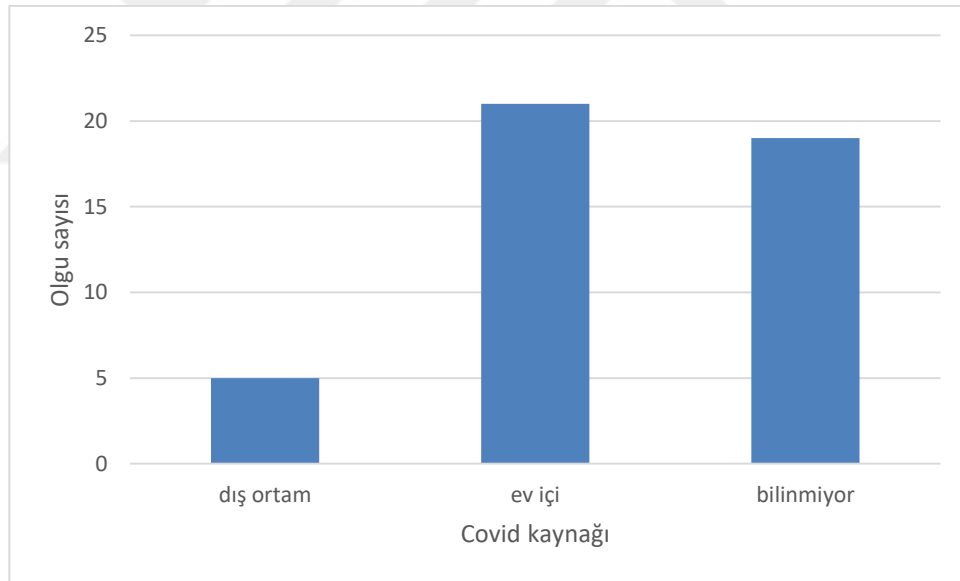
**Tablo 6.** Gruplara göre takip süreleri

|                     | MIS-C          | COVID-19       |       |       |
|---------------------|----------------|----------------|-------|-------|
|                     | Medyan (Q1-Q3) | Medyan (Q1-Q3) | Test  | p     |
| <b>Takip Süresi</b> | 7 (7-9)        | 7 (5-9)        | 181,5 | 0,175 |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

#### 4.2 Grup Karşılaştırmaları

COVID-19 bir hasta ile temas kaynakları açısından iki grup incelendiğinde MIS-C grubunun %46 oranında ev içi, %11 oranında dış ortamdan temas ile ortaya çıktığı, %43 oranında ise temas kaynağının bilinmediği görülmüştür. Akut semptomatik COVID-19 olgularında ise temasın %47 oranında ev içi, %12 oranında dış ortamdan kaynaklandığı, %41 oranında ise bilinmediği saptanmıştır. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Şekil 2’de görsel olarak sunulmuştur.



**Şekil 2.** COVID-19’lu birey ile teması yüzde grafiği

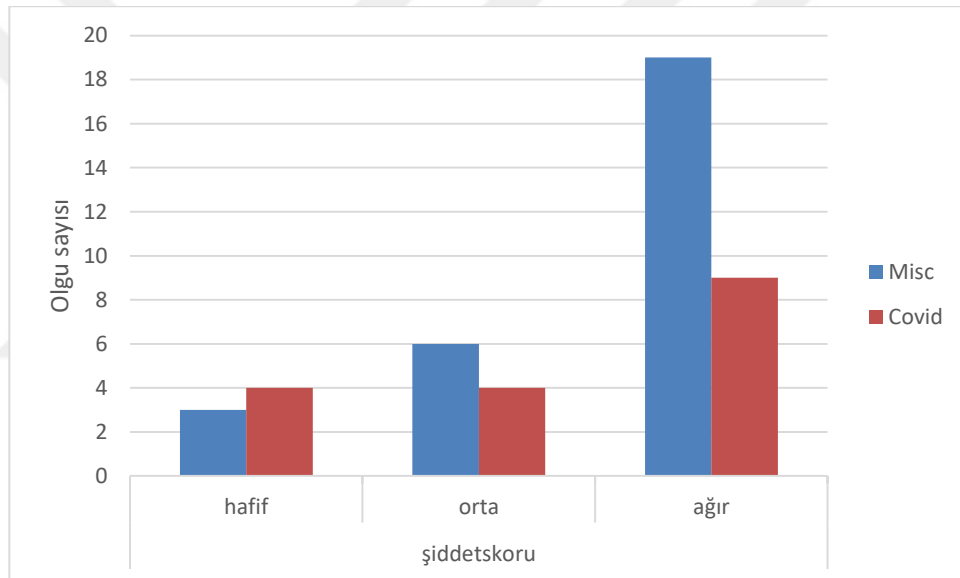
COVID-19 ile temas süresi açısından bakıldığında MIS-C grubunun muhtemel temastan en az dört hafta sonra, COVID-19 grubunun ise en fazla dört hafta içinde tanı aldığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0,009$ ). Tablo 7’de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 7.** COVID-19 teması ile tanı alma arası geçen süre

|              |            | MIS-C |        | COVID-19 |        | Test  | p      |
|--------------|------------|-------|--------|----------|--------|-------|--------|
| Temas süresi | >4 hafta   | 11    | 39,3%a | 0        | 0%b    | 9,342 | 0,009* |
|              | ≤4 hafta   | 8     | 28,6%a | 10       | 58,8%b |       |        |
|              | Bilinmiyor | 9     | 32,1%a | 7        | 41,2%a |       |        |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık, a ve b harflendirmeleri için farklı harfler anlamlı fark olduğu anlamına gelir.

Şiddet skoru açısından incelendiğinde MIS-C grubunun %11 hafif, %21 orta, %68 ağır kliniğe; COVID-19 grubunun ise %24 hafif, %24 orta, %53 ağır kliniğe sahip oldukları görülmektedir. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Şekil 3'te görsel olarak sunulmuştur.



**Şekil 3.** Olgu sayısının şiddet skoruna göre dağılımı

Olguların şiddet skoruna göre COVID-19 temas süresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Tablo 8'de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 8.** Şiddet skoru ile COVID-19 temas süreleri açısından karşılaştırma

|                        |            | Şiddet Skoru |     |      |     |      |     |       |
|------------------------|------------|--------------|-----|------|-----|------|-----|-------|
|                        |            | Hafif        |     | Orta |     | Ağır |     |       |
|                        |            | n            | %   | n    | %   | n    | %   | p     |
| <b>COVID-19 Teması</b> | ≤4 hafta   | 3            | 43% | 2    | 20% | 6    | 21% | 0,848 |
|                        | >4 hafta   | 2            | 29% | 4    | 40% | 12   | 43% |       |
|                        | Bilinmiyor | 2            | 29% | 4    | 40% | 10   | 36% |       |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Her iki gruptaki olguların kardiyak nabız, sistolik ve diastolik kan basınçları, vücut ısısı bakımından farklı olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). MIS-C grubunda ortalama arter basıncının COVID-19 grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,03$ ). COVID-19 grubunda MIS-C grubuna göre daha düşük  $spO_2$  değeri olduğu, solunum sayısının yüksek düzeyde seyrettiği görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Tablo 9’de veriler detaylı sunulmuştur.

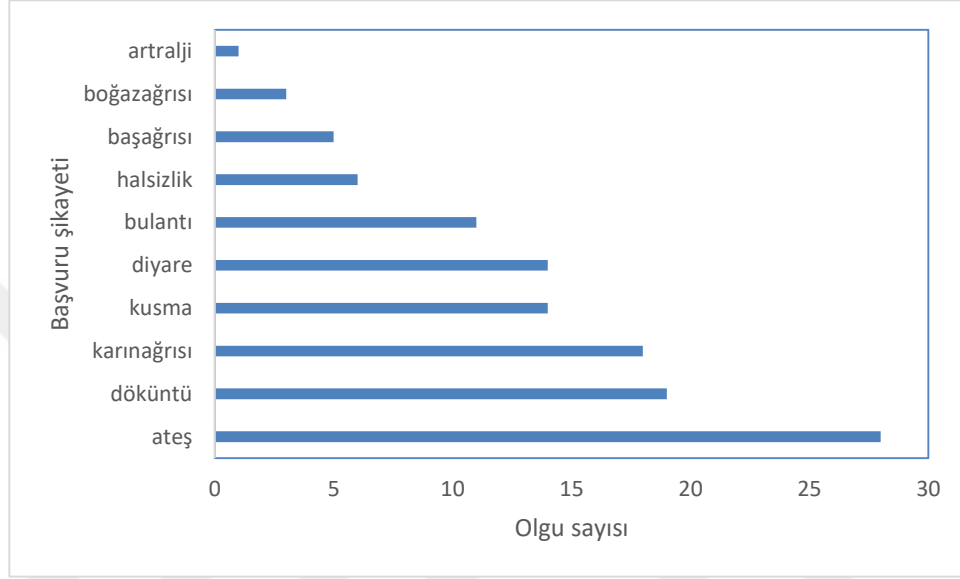
**Tablo 9.** Yaşamsal bulguların ortalama sayısal değerleri

| Ölçüm                         | Grup             |                 | p                 |
|-------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
|                               | COVID-19         | MIS-C           |                   |
|                               | Medyan (Q1-3)    | Medyan (Q1-3)   |                   |
| Kardiyak Nabız (atım/dk)      | 110 (100-128)    | 127,5 (110-132) | 0,086             |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)   | 100 (90-110)     | 90 (85-100)     | 0,052             |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg)  | 60 (60-70)       | 60 (52-63,5)    | 0,15              |
| Ortalama Arter Basıncı (mmHg) | 75 (70-83)       | 70 (64-75,5)    | <b>0,03*</b>      |
| Vücut Isısı (°C)              | 37,2 (36,5-38,3) | 37,4 (37-38,5)  | 0,415             |
| $spO_2$ (%)                   | 93 (92-96)       | 98 (98-98)      | <b>&lt;0,001*</b> |
| Solunum Sayısı (/dk)          | 26 (24-30)       | 22 (20-26)      | <b>0,008*</b>     |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

#### 4.3 MIS-C Olgularının Sonuçları

MIS-C olgularında başvuru şikayetleri incelendiğinde tüm olguların ateş yüksekliği olduğu (%100), döküntü (%68) ve karın ağrısı (%64) şikayetlerinin ateş yüksekliğini izlediği görülmekte iken göğüs ağrısı ve miyalji şikayetleri ile gelen olgu saptanmamıştır. Şekil 4'te görsel olarak sunulmuştur.



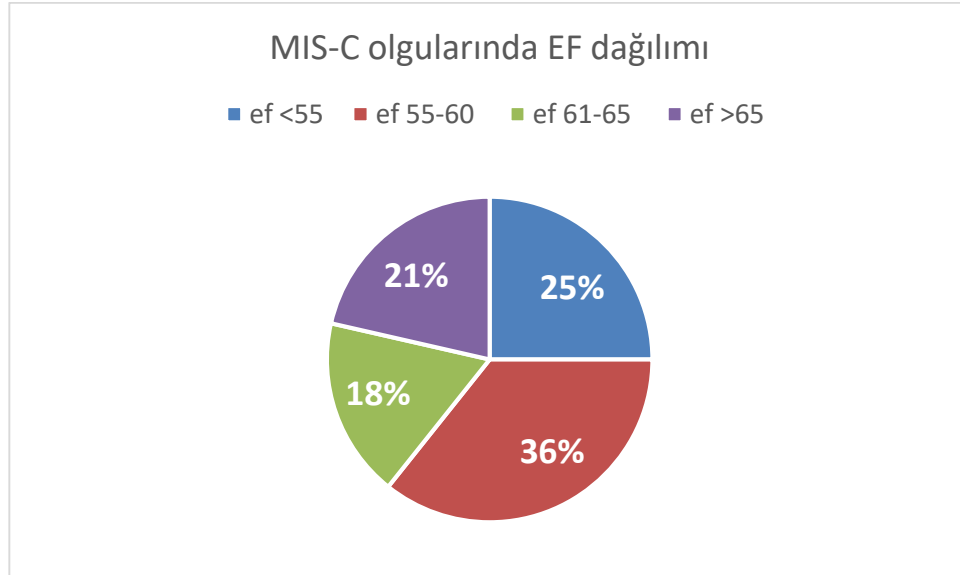
Şekil 4. MIS-C olgularının başvuru şikayetleri grafiği

MIS-C olgularının klinik bulgularında sıklıkla taşikardi (%86), mukozal hiperemi (%79) ve konjonktivit (%71) olduğu görülmekte olup, erkek MIS-C olgularında skrotal tutulum ile başvuranların oranı %25 olarak saptanmıştır. Lenfadenopati %43 oranında görülmektedir. Hipotansiyon ve gallop ritmi %21 oranında saptanmıştır. Olguların %7'sinde başvuruda parmaklarda soyulma bulgusu mevcuttu. Şekil 5'te görsel olarak sunulmuştur.



**Şekil 5.** MIS-C olgularının klinik bulguları grafiği

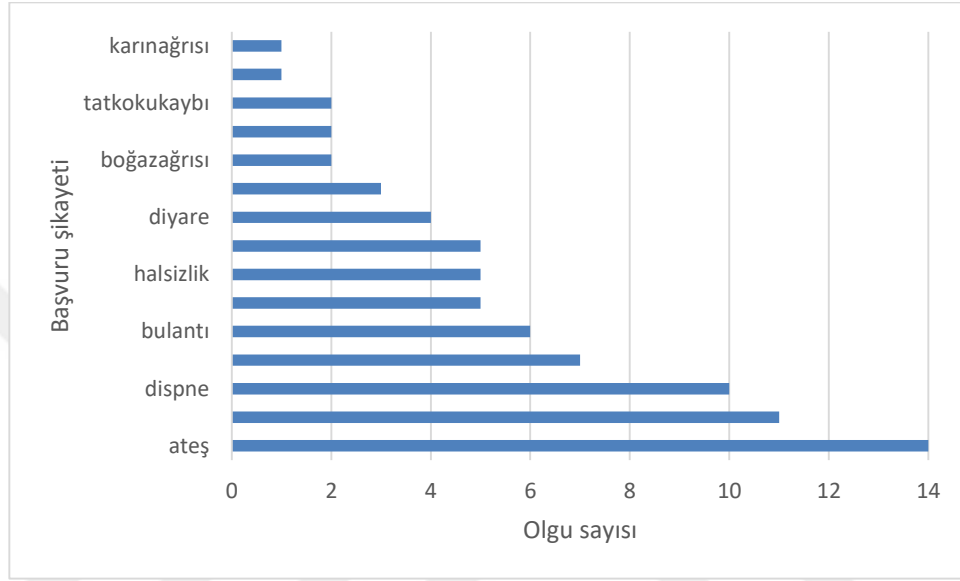
MIS-C olgularında Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) değerlerine göre gruplama yapıldığında yüzdesi <55 olanlar olguların %25'ini, 55-60 olanlar %36'sını, 61-65 olanlar %18'ini, >65 olanlar ise %21'ini oluşturmaktadır. EF değeri <55 olan 7 MIS-C olgusu ve inotrop desteğine ihtiyaç duyulan 8 MIS-C olgusunun takipte yoğun bakım desteği ihtiyacı gelişmiştir. Şekil 6'da görsel olarak sunulmuştur.



**Şekil 6.** MIS-C hastalarında Ejeksiyon Fraksiyonu dağılım grafiği

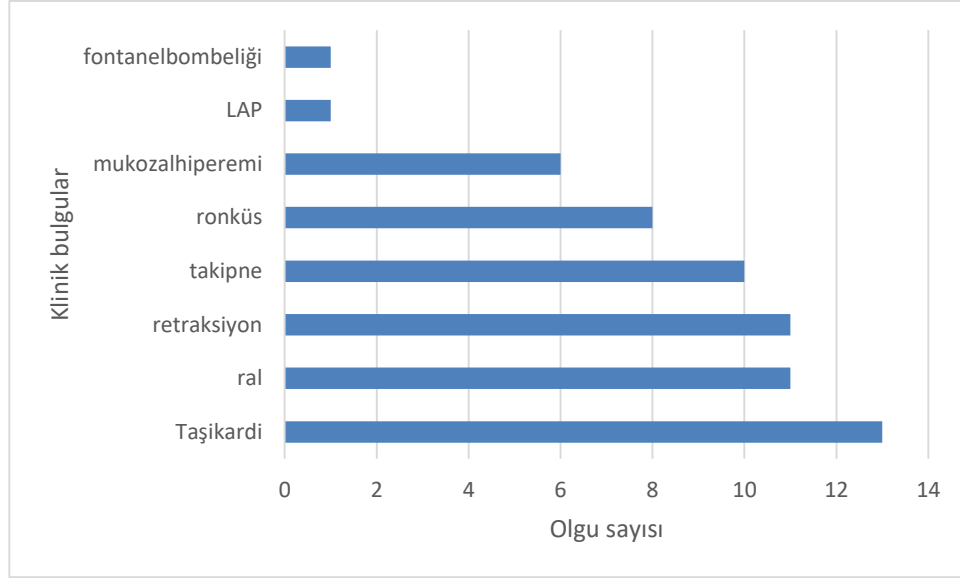
#### 4.4 COVID-19 Olgularının Sonuçları

COVID-19 olgularında başvuru şikayetleri incelendiğinde yüksek oranda ateş yüksekliği (%82) olduğu, bunu öksürük (%65) ve dispne (%59) şikayetlerinin izlediği görülmekte iken artralji şikayeti ile gelen olgu saptanmamıştır. Şekil 7’de görsel olarak sunulmuştur.



Şekil 7. COVID-19 olgularının başvuru şikayetleri grafiği

Olguların klinik bulgularında sıklıkla taşikardi (%77), ral (%65) ve retraksiyon (%65) olduğu görülmekte olup, başvuru sırasında hipotansiyon ve gallop ritmi saptanan olgu görülmemiştir. Olgularda %59 oranında takipne bulgusu mevcuttur. Fontanel bombeliği ile gelen olgular %6 olarak saptandı. Şekil 8’de görsel olarak sunulmuştur.



Şekil 8. COVID-19 olgularının klinik bulguları grafiği

#### 4.5 Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

MIS-C ve COVID-19 gruplarının tanı anı (başlangıç), 1. ve 3. aylardaki ortak vizitlerinde ölçülen laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin hesaplandığı ve iki grubun ölçümlerinin karşılaştırıldığı tablo aşağıda sunulmuştur. Ölçümlerde standart sapmaların yüksek bulunması nedeniyle medyan değerleri dikkate alınmıştır. Bu tabloya göre tanı anında bakılan WBC medyan değerinin MIS-C grubunda COVID grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ( $p=0,029$ ). Aynı şekilde Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranının MIS-C grubunda daha yüksek olduğu ve istatistiksel anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). ALS başlangıç değerinde bahsedilen parametrelerin aksine MIS-C grubunda daha düşük olduğu, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir ( $p=0,048$ ). Platelet medyan değeri MIS-C grubunda daha düşük saptanmıştır, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). İnflamatuvar belirteçlere bakıldığında başlangıç CRP, Prokalsitonin ve IL-6 değerlerinin MIS-C grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bazal ESR düzeyi MIS-C grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Negatif akut faz reaktanı olan albümin değerinin MIS-C grubunda daha düşük ölçülmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark belirtilmemiştir.

( $p>0,05$ ). Sitokin fırtınası sırasında yükseldiği görülen D-dimer, Ferritin ve Fibrinojen değerlerinin, ölçümlerde MIS-C grubunda daha yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kardiyak etkilenme için bakılan Troponin T ve pro-BNP belirteçlerinin MIS-C grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Kreatin Kinaz (CK) ve LDH değerleri COVID-19 grubunda sayısal olarak daha yüksek olarak bulunmuştur, ancak bu durum her iki grup arasından istatistiksel anlamlı fark yaratmamaktadır ( $p>0,05$ ). Amilaz ve Lipaz değerleri COVID-19 grubunda sayısal olarak daha yüksek olup yalnızca Amilaz değeri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ( $p=0,025$ ).

Tanı anında bakılan diğer değişkenlerden Hemoglobin değerinin MIS-C grubunda medyan değeri 11,7 (11-12,3) g/dL, COVID-19 grubunda ise 12,2 (11,9-13,4) g/dL olduğu; Kreatinin değerinin MIS-C grubunda 0,6 (0,5-0,8) mg/dL, COVID-19 grubunda ise 0,7 (0,5-0,8) mg/dL olduğu saptanmıştır.

**Tablo 10.** Başlangıç laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|                              | MIS-C                  | COVID-19               |       |                   |
|------------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------------------|
|                              | Medyan (Q1-Q3)         | Medyan (Q1-Q3)         | Test  | p                 |
| WBC (/mm <sup>3</sup> )      | 10150 (7250-15350)     | 6600 (4300-10900)      | 145   | <b>0,029*</b>     |
| ANS (/mm <sup>3</sup> )      | 8615 (6495-13700)      | 3580 (2140-6840)       | 84    | <b>&lt;0,001*</b> |
| ALS (/mm <sup>3</sup> )      | 985 (660-1700)         | 1490 (940-3040)        | 153,5 | 0,048             |
| N/L oranı                    | 8,18 (6,32-11,35)      | 1,92 (0,79-3,81)       | 57    | <b>&lt;0,001*</b> |
| Platelet (/mm <sup>3</sup> ) | 180500 (120000-259500) | 225000 (166000-277000) | 188   | 0,242             |
| Albümin (g/L)                | 31,5 (30-37)           | 39 (36-43)             | 82    | <b>0,001*</b>     |
| Troponin T (ng/L)            | 16 (8-39,5)            | 2 (2-6)                | 82    | <b>&lt;0,001*</b> |
| Pro-BNP (pg/mL)              | 2541,5 (534-10674)     | 61,28 (12,44-159,3)    | 47    | <b>&lt;0,001*</b> |
| IL-6 (pg/mL)                 | 212,6 (87,6-512,8)     | 26,2 (12,48-28,64)     | 12    | <b>0,004*</b>     |
| Prokalsitonin (ng/mL)        | 5,03 (1,63-11,16)      | 0,11 (0,04-0,39)       | 15    | <b>&lt;0,001*</b> |
| CRP (mg/L)                   | 160,3 (118,05-217,05)  | 8,7 (6,2-21)           | 46    | <b>&lt;0,001*</b> |
| ESR (mm/h)                   | 34 (24-61)             | 23 (8-51)              | 141   | 0,106             |
| D-dimer (mcg/L)              | 1340,5 (674-2489,5)    | 306,5 (228,5-534)      | 58    | <b>&lt;0,001*</b> |
| Fibrinojen (mg/dL)           | 583 (466,5-694,5)      | 321,5 (237-538)        | 85    | <b>0,001*</b>     |
| Ferritin (mcg/L)             | 329,5 (197,5-506,5)    | 111 (62-395)           | 105   | 0,007             |
| ALT (U/L)                    | 21,5 (15,5-45,5)       | 24 (14-53)             | 210,5 | 0,519             |
| AST (U/L)                    | 34 (26-46)             | 38 (27-58)             | 170,5 | 0,209             |
| GGT (U/L)                    | 23 (15-34)             | 26 (17-39)             | 190   | 0,441             |
| Hemoglobin (g/dL)            | 11,7 (11-12,3)         | 12,2 (11,9-13,4)       | 143   | <b>0,026*</b>     |
| Kreatinin (mg/dL)            | 0,6 (0,5-0,8)          | 0,7 (0,5-0,8)          | 224   | 0,743             |
| Amilaz (U/L)                 | 26 (16-34)             | 37 (27-46)             | 117,5 | <b>0,025*</b>     |
| Lipaz (U/L)                  | 14 (7-22)              | 20,5 (13-31)           | 113,5 | 0,052             |
| CK (U/L)                     | 66 (33-163)            | 119 (70-222)           | 136   | 0,11              |
| LDH (U/L)                    | 288 (244-334)          | 305 (239-416)          | 204,5 | 0,682             |

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

\*WBC: Beyaz Kan Hücresi, ANS: Absolü Nötrofil Sayısı, ALS: Absolü Lenfosit Sayısı, N/L oranı: Nötrofil/Lenfosit oranı, IL-6: İnterlökin-6, CRP: C-Reaktif Protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, CK: Kreatin Kinaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

#### 4.6 Solubl-Endoglin Karşılaştırmaları

Her iki grupta da olguların başlangıç, 1. ay ve 3. aylarda olmak üzere bakılan sEng düzeylerine göre başlangıç ve 1. aydaki düzeylerin MIS-C grubunda daha yüksek olduğu ve bu durumun iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). MIS-C grubunun seri olarak tüm ölçümlerinde sEng değerleri arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ). Tablo 11’de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 11.** Gruplar arasında sEng düzeyleri açısından karşılaştırma

| sEng (ng/mL) |          | n  | Medyan  | Q1     | Q3      | Test  | p       |
|--------------|----------|----|---------|--------|---------|-------|---------|
| Başlangıç    | MIS-C    | 28 | 40,36   | 25,89  | 107,56  | 136   | 0,017*  |
|              | COVID-19 | 17 | 21,53   | 20,19  | 35,63   |       |         |
| 5. gün       | MIS-C    | 28 | 1173,62 | 607,25 | 1638,93 |       |         |
|              | COVID-19 |    |         |        |         |       |         |
| 1. ay        | MIS-C    | 28 | 281,57  | 101,87 | 354,06  | 64    | <0,001* |
|              | COVID-19 | 15 | 19,78   | 14,19  | 31,22   |       |         |
| 3. ay        | MIS-C    | 26 | 51,56   | 20,73  | 86,65   | 177,5 | 0,636   |
|              | COVID-19 | 15 | 20,69   | 18,24  | 120,32  |       |         |
| 6. ay        | MIS-C    | 24 | 23,71   | 15,91  | 41,37   |       |         |
|              | COVID-19 |    |         |        |         |       |         |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

\*sEng: Solubl-Endoglin

Her iki grubun sEng değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 9’da verilmiştir. Buna göre MIS-C grubunda 5. gün bakılan sEng değerinin diğer günlerde bakılan değerlere göre pik yaptığı, sonraki süreçte azalarak 3. ayda başlangıç noktasına geldiği görülmektedir.



**Şekil 9.** sEng değerlerinin günlere göre değişimi

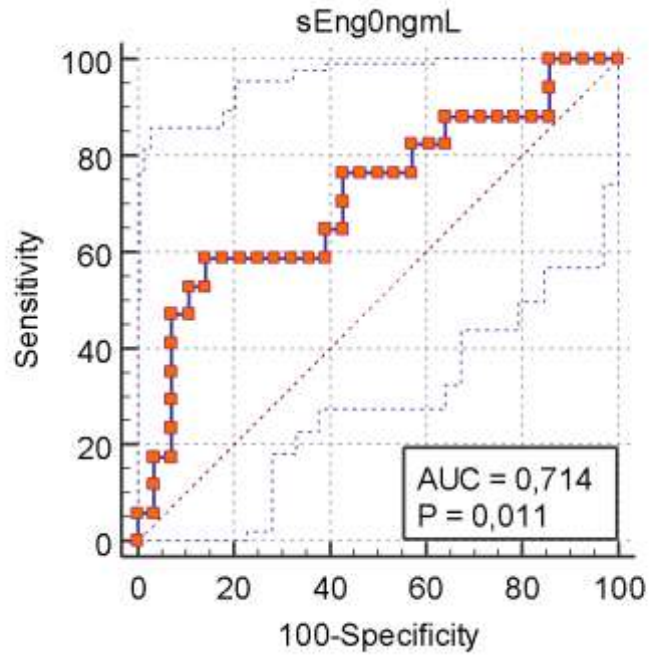
Tablo 12'ye bakıldığında çalışmada başlangıç sEng için kesim noktası değerlerinin hesaplanması için ROC analizi kullanılmıştır. Şekil 10'da eğriler gösterilmiştir. Başlangıç ve 1. ay sEng için AUC değerinin 0,5'ten farklı olduğu bulunmuştur (**p<0,05**). Olgular için başlangıç sEng puanı kesim noktasının %71 oranında pozitif prediktif değere sahip olduğu, sensitivite %59 ve spesifitesinin %86 olduğu belirlenmiştir. Başlangıç sEng değerinin 22,78 ng/mL seviyesinden yüksek olması olguların endotelyal disfonksiyonuna dair özellikler taşıdığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Diğer taraftan 1. ay sEng puanı kesim noktasının %100 oranında pozitif prediktif değere sahip olduğu, sensitivitesi %73 ve spesifitesinin %100 olduğu belirlenmiştir. Birinci ay sEng değerinin 23,79 ng/mL seviyesinden yüksek olması olguların endotelyal disfonksiyonuna dair özellikler taşıdığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Gruplara göre 3. ay sEng düzeyinin anlamlı bir kesim noktası olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

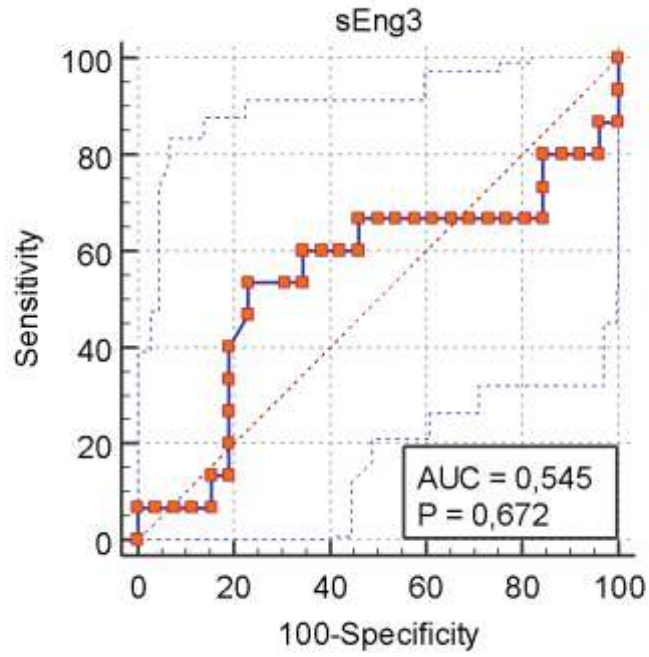
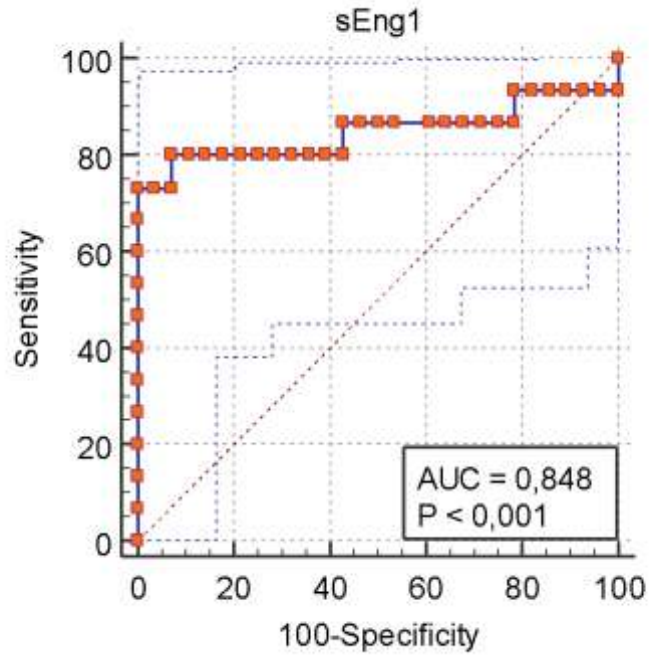
**Tablo 12.** Başlangıç ve 1. ay sEng düzeyine göre kesim noktalarının incelenmesi

| sEng (ng/mL) | Kesim Noktası | AUC   | p                 | Duyarlılık | Seçicilik | PPV  | NPV | PLR  | NLR  |
|--------------|---------------|-------|-------------------|------------|-----------|------|-----|------|------|
| Başlangıç    | 22,78         | 0,714 | <b>0,01*</b>      | 59%        | 86%       | 71%  | 77% | 4,12 | 0,48 |
| 1. ay        | 23,79         | 0,848 | <b>&lt;0,001*</b> | 73%        | 100%      | 100% | 88% |      | 0,27 |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

\*sEng: Solubl-Endoglin





Şekil 10. Başlangıç, 1 ve 3. ay sEng düzeyine göre ROC eğrileri

VKİ SDS değerine göre MIS-C grubunda ölçülen farklı günlerdeki sEng değerleri açısından korelasyon olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Diğer taraftan COVID-19 grubunda ise başlangıç ( $p<0,05$ ) ve 3. ay ( $p<0,01$ ) sEng ölçümlerinin

negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Tablo 13'te veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 13.** VKİ SDS değerlerine göre sEng değerlerinin korelasyonu

| sEng (ng/mL)     |                         | VKİ SDS |          |
|------------------|-------------------------|---------|----------|
|                  |                         | MIS-C   | COVID-19 |
| <b>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -0,093  | -,524*   |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,64    | 0,031    |
|                  | N                       | 28      | 17       |
| <b>5. gün</b>    | Correlation Coefficient | -0,084  | .        |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,67    | .        |
|                  | N                       | 28      | 0        |
| <b>1. ay</b>     | Correlation Coefficient | -0,123  | -0,486   |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,534   | 0,066    |
|                  | N                       | 28      | 15       |
| <b>3. ay</b>     | Correlation Coefficient | 0,128   | -,724**  |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,532   | 0,002    |
|                  | N                       | 26      | 15       |
| <b>6. ay</b>     | Correlation Coefficient | 0,114   | .        |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,596   | .        |
|                  | N                       | 24      | 0        |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık, sEng: Solubl-Endoglin, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SDS: Standart Sapma Skoru

MIS-C grubunda sEng düzeyleri incelendiğinde klinikte takip süresinin korelasyon göstermediği ( $p>0,05$ ), COVID-19 grubunda ise takip sürelerinin 1. ay ölçümleriyle negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Tablo 14'te veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 14.** sEng değerleri ile klinikte takip sürelerinin korelasyonu

| sEng (ng/mL)     |                         | MIS-C Takip Süresi | COVID-19 Takip Süresi |
|------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| <b>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -0,076             | -0,33                 |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,7                | 0,196                 |
|                  | N                       | 28                 | 17                    |
| <b>5. gün</b>    | Correlation Coefficient | -0,048             | .                     |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,807              | .                     |
|                  | N                       | 28                 | 0                     |
| <b>1. ay</b>     | Correlation Coefficient | 0,016              | -,600*                |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,937              | 0,018                 |
|                  | N                       | 28                 | 15                    |
| <b>3. ay</b>     | Correlation Coefficient | -0,254             | -0,396                |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,211              | 0,144                 |
|                  | N                       | 26                 | 15                    |
| <b>6. ay</b>     | Correlation Coefficient | -0,202             | .                     |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,344              | .                     |
|                  | N                       | 24                 | 0                     |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

sEng: Solubl-Endoglin

Şiddet skoru ile sEng değerlerinin farklı zamanlarda ölçülen düzeyleri arasında MIS-C grubunda korelasyon olmadığı görülmektedir ( $p>0,05$ ). COVID-19 grubunda ise şiddet skoru ile 1. ay sEng ölçümleri arasında negatif yönde korelasyon bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Tablo 15'te veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 15.** Şiddet skoru ile sEng değerlerinin farklı zamanlarda ölçülen düzeyleri arasında korelasyon değerlendirilmesi

| sEng (ng/mL) |                         |  | Şiddet Skoru |          |
|--------------|-------------------------|--|--------------|----------|
|              |                         |  | MIS-C        | COVID-19 |
| Başlangıç    | Correlation Coefficient |  | -0,186       | -0,403   |
|              | Sig. (2-tailed)         |  | 0,343        | 0,109    |
|              | N                       |  | 28           | 17       |
| 5. gün       | Correlation Coefficient |  | 0,097        | .        |
|              | Sig. (2-tailed)         |  | 0,623        | .        |
|              | N                       |  | 28           | 0        |
| 1. ay        | Correlation Coefficient |  | 0,043        | -,613*   |
|              | Sig. (2-tailed)         |  | 0,827        | 0,015    |
|              | N                       |  | 28           | 15       |
| 3. ay        | Correlation Coefficient |  | -0,3         | -0,413   |
|              | Sig. (2-tailed)         |  | 0,136        | 0,126    |
|              | N                       |  | 26           | 15       |
| 6. ay        | Correlation Coefficient |  | 0,043        | .        |
|              | Sig. (2-tailed)         |  | 0,842        | .        |
|              | N                       |  | 24           | 0        |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

sEng: Solubl-Endoglin

MIS-C grubunda sEng ölçümlerinin başlangıç düzeyleri ile eş zamanlı bakılan WBC, N/L oranı, Platelet sayısı, Albümin, Troponin T, pro-BNP, IL-6, Prokalsitonin, CRP, ESR, Fibrinojen, D-dimer, Ferritin düzeyleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0,05$ ). Diğer biyokimyasal parametrelerden Amilaz ve Lipaz ile başlangıç sEng ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). ANS ve ALS ölçümleri ile sEng başlangıç ölçümleri arasında pozitif yönde bir korelasyon vardır ( $p<0,05$ ). ALT, CK ve LDH ile başlangıç sEng düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır ( $p<0,05$ ). AST ve GGT ile başlangıç sEng düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır ( $p<0,01$ ). MIS-C grubunda sEng ölçümlerinin 5. günü değeri ile eş zamanlı bakılan WBC, ANS, ALS, N/L oranı, Platelet sayısı, Albümin, Troponin T, IL-6, Prokalsitonin, CRP, D-dimer, ALT, AST ve GGT düzeyleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0,05$ ). Beşinci gün bakılan sEng düzeyleri ile pro-BNP düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Birinci ay ölçülen sEng değeri ile eş zamanlı bakılan WBC, ANS, ALS, N/L oranı, Platelet sayısı, Albümin, Troponin T, pro-BNP, IL-6, Prokalsitonin, CRP, D-dimer, ALT ve GGT düzeyleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0,05$ ). Ancak AST değeri ile pozitif

yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Üçüncü ay ölçülen sEng düzeyleri ile eş zamanlı bakılan WBC, ANS, ALS, N/L oranı, Platelet sayısı, Albümin, pro-BNP, CRP, D-dimer, ALT, AST ve GGT düzeyleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0,05$ ). Ancak Troponin T ve Prokalsitonin değerleri ile pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Altıncı ay ölçülen sEng düzeyleri ile eş zamanlı bakılan WBC, ANS, ALS, N/L oranı, Platelet sayısı, Albümin, Troponin T, pro-BNP, Prokalsitonin, CRP, D-dimer, ALT ve AST düzeyleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0,05$ ). Ancak GGT değerleri ile negatif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Tablo 16’da veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 16.** MIS-C grubunda sEng düzeyleri ile diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|                                                |                         | sEng<br>(Başlangıç) | 5. gün | 1. ay  | 3. ay | 6. ay  |
|------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|--------|--------|-------|--------|
| <b>WBC<br/>(/mm<sup>3</sup>)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | 0,335               | -0,126 | -0,154 | 0,218 | 0,211  |
|                                                | Sig. (2-tailed)         | 0,082               | 0,521  | 0,434  | 0,286 | 0,321  |
|                                                | N                       | 28                  | 28     | 28     | 26    | 24     |
| <b>5. gün</b>                                  | Correlation Coefficient | 0,138               | -0,089 | 0,175  | 0,211 | -0,12  |
|                                                | Sig. (2-tailed)         | 0,484               | 0,654  | 0,373  | 0,3   | 0,578  |
|                                                | N                       | 28                  | 28     | 28     | 26    | 24     |
| <b>1. ay</b>                                   | Correlation Coefficient | 0,292               | -0,114 | -0,16  | 0,008 | 0,129  |
|                                                | Sig. (2-tailed)         | 0,131               | 0,565  | 0,417  | 0,968 | 0,549  |
|                                                | N                       | 28                  | 28     | 28     | 26    | 24     |
| <b>3. ay</b>                                   | Correlation Coefficient | 0,128               | -0,204 | -0,058 | 0,091 | 0,102  |
|                                                | Sig. (2-tailed)         | 0,533               | 0,317  | 0,779  | 0,658 | 0,634  |
|                                                | N                       | 26                  | 26     | 26     | 26    | 24     |
| <b>6. ay</b>                                   | Correlation Coefficient | 0,177               | 0,135  | -0,031 | 0,377 | 0,051  |
|                                                | Sig. (2-tailed)         | 0,408               | 0,53   | 0,884  | 0,07  | 0,812  |
|                                                | N                       | 24                  | 24     | 24     | 24    | 24     |
| <b>ANS<br/>(/mm<sup>3</sup>)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | ,382*               | -0,175 | -0,082 | 0,174 | 0,377  |
|                                                | Sig. (2-tailed)         | 0,045               | 0,373  | 0,68   | 0,396 | 0,07   |
|                                                | N                       | 28                  | 28     | 28     | 26    | 24     |
| <b>5. gün</b>                                  | Correlation Coefficient | -0,12               | -0,101 | 0,151  | 0,186 | -0,124 |
|                                                | Sig. (2-tailed)         | 0,543               | 0,609  | 0,442  | 0,363 | 0,563  |
|                                                | N                       | 28                  | 28     | 28     | 26    | 24     |

|                                 |                         |        |        |        |        |        |
|---------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>1. ay</b>                    | Correlation Coefficient | 0,11   | 0,093  | 0,067  | 0,069  | 0,139  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,579  | 0,637  | 0,733  | 0,737  | 0,516  |
|                                 | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>3. ay</b>                    | Correlation Coefficient | -0,143 | -0,111 | 0,016  | -0,002 | 0,095  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,487  | 0,588  | 0,939  | 0,992  | 0,66   |
|                                 | N                       | 26     | 26     | 26     | 26     | 24     |
| <b>6. ay</b>                    | Correlation Coefficient | -0,049 | 0,252  | 0,14   | 0,296  | -0,034 |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,821  | 0,236  | 0,513  | 0,16   | 0,875  |
|                                 | N                       | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     |
| <b>ALS (/mm³)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | ,497** | -0,159 | -0,05  | 0,078  | 0,074  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,007  | 0,42   | 0,801  | 0,706  | 0,73   |
|                                 | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>                   | Correlation Coefficient | ,417*  | -0,074 | -0,129 | 0,259  | -0,046 |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,027  | 0,71   | 0,513  | 0,201  | 0,831  |
|                                 | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>1. ay</b>                    | Correlation Coefficient | 0,353  | 0,082  | 0,047  | 0,318  | -0,01  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,065  | 0,68   | 0,811  | 0,114  | 0,961  |
|                                 | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>3. ay</b>                    | Correlation Coefficient | ,504** | -0,177 | -0,063 | 0,23   | 0,071  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,009  | 0,388  | 0,761  | 0,259  | 0,741  |
|                                 | N                       | 26     | 26     | 26     | 26     | 24     |
| <b>6. ay</b>                    | Correlation Coefficient | ,522** | -0,13  | -0,267 | 0,217  | 0,348  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,009  | 0,545  | 0,206  | 0,308  | 0,096  |
|                                 | N                       | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     |
| <b>N/L oranı<br/>Başlangıç</b>  | Correlation Coefficient | -0,207 | 0,091  | -0,016 | 0,043  | 0,185  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,291  | 0,646  | 0,934  | 0,833  | 0,386  |
|                                 | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>                   | Correlation Coefficient | -,436* | 0,064  | 0,181  | -0,108 | -0,035 |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,02   | 0,747  | 0,357  | 0,599  | 0,872  |
|                                 | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>1. ay</b>                    | Correlation Coefficient | -0,225 | 0,042  | 0,035  | -0,081 | 0,067  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,249  | 0,833  | 0,859  | 0,695  | 0,754  |
|                                 | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>3. ay</b>                    | Correlation Coefficient | -0,344 | -0,022 | 0,067  | -0,074 | 0,039  |
|                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,086  | 0,915  | 0,745  | 0,719  | 0,857  |
|                                 | N                       | 26     | 26     | 26     | 26     | 24     |
| <b>6. ay</b>                    | Correlation             | -0,335 | 0,174  | 0,186  | 0,046  | -0,261 |

|                                             |                         |        |        |        |        |        |
|---------------------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                             | Coefficient             |        |        |        |        |        |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,11   | 0,415  | 0,385  | 0,832  | 0,218  |
|                                             | N                       | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     |
| <b>Platelet (/mm<sup>3</sup>) Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | 0,23   | -0,119 | -0,077 | 0,107  | 0,277  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,24   | 0,545  | 0,698  | 0,602  | 0,189  |
|                                             | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>                               | Correlation Coefficient | 0,209  | 0,108  | -0,075 | 0,157  | 0,024  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,287  | 0,586  | 0,703  | 0,445  | 0,91   |
|                                             | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>1. ay</b>                                | Correlation Coefficient | ,378*  | -0,129 | -0,205 | 0,247  | 0,352  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,047  | 0,513  | 0,295  | 0,224  | 0,091  |
|                                             | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>3. ay</b>                                | Correlation Coefficient | 0,149  | -0,191 | -0,08  | 0,122  | 0,054  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,468  | 0,35   | 0,696  | 0,554  | 0,802  |
|                                             | N                       | 26     | 26     | 26     | 26     | 24     |
| <b>6. ay</b>                                | Correlation Coefficient | -0,039 | -0,085 | -0,347 | -0,048 | 0,069  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,856  | 0,692  | 0,097  | 0,823  | 0,75   |
|                                             | N                       | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     |
| <b>Albümin (g/L) Başlangıç</b>              | Correlation Coefficient | -0,259 | 0,05   | -0,177 | -0,055 | -0,293 |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,184  | 0,801  | 0,368  | 0,79   | 0,165  |
|                                             | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>                               | Correlation Coefficient | 0,273  | -0,067 | -0,285 | 0,307  | 0,038  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,159  | 0,734  | 0,141  | 0,127  | 0,86   |
|                                             | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>1. ay</b>                                | Correlation Coefficient | -0,8   | 0,6    | -0,2   | -0,6   | -0,8   |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,2    | 0,4    | 0,8    | 0,4    | 0,2    |
|                                             | N                       | 4      | 4      | 4      | 4      | 4      |
| <b>3. ay</b>                                | Correlation Coefficient | 0,081  | 0,36   | -0,279 | 0,032  | 0,018  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,802  | 0,25   | 0,38   | 0,922  | 0,957  |
|                                             | N                       | 12     | 12     | 12     | 12     | 11     |
| <b>6. ay</b>                                | Correlation Coefficient | -0,048 | -0,339 | -0,048 | -0,327 | 0,376  |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,909  | 0,411  | 0,909  | 0,429  | 0,359  |
|                                             | N                       | 8      | 8      | 8      | 8      | 8      |
| <b>Troponin T (ng/L) Başlangıç</b>          | Correlation Coefficient | -0,363 | 0,157  | 0,038  | -0,137 | -0,071 |
|                                             | Sig. (2-tailed)         | 0,058  | 0,426  | 0,847  | 0,504  | 0,742  |
|                                             | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>                               | Correlation Coefficient | -0,249 | -0,191 | -0,006 | -,406* | -0,247 |

|                                        |                         |        |        |        |        |        |
|----------------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,219  | 0,351  | 0,975  | 0,049  | 0,255  |
|                                        | N                       | 26     | 26     | 26     | 24     | 23     |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | 0,202  | 0,045  | 0,128  | -0,15  | 0,013  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,343  | 0,836  | 0,55   | 0,504  | 0,956  |
|                                        | N                       | 24     | 24     | 24     | 22     | 20     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>3. ay</b>                           | Correlation Coefficient | 0,125  | ,601** | 0,356  | ,476*  | 0,324  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,569  | 0,002  | 0,096  | 0,022  | 0,152  |
|                                        | N                       | 23     | 23     | 23     | 23     | 21     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>6. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -0,324 | -0,368 | -0,219 | -0,311 | -0,214 |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,152  | 0,101  | 0,34   | 0,17   | 0,352  |
|                                        | N                       | 21     | 21     | 21     | 21     | 21     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>Pro-BNP (pg/mL) Başlangıç</b>       | Correlation Coefficient | 0,022  | -0,178 | -0,095 | 0,026  | 0,107  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,91   | 0,366  | 0,631  | 0,9    | 0,619  |
|                                        | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>5. gün</b>                          | Correlation Coefficient | -0,246 | -,432* | -0,25  | -0,268 | -0,158 |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,216  | 0,024  | 0,208  | 0,196  | 0,471  |
|                                        | N                       | 27     | 27     | 27     | 25     | 23     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -0,258 | -,418* | -0,392 | -0,256 | -0,333 |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,224  | 0,042  | 0,058  | 0,25   | 0,151  |
|                                        | N                       | 24     | 24     | 24     | 22     | 20     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>3. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -0,116 | -0,396 | -,500* | -0,1   | -0,298 |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,588  | 0,055  | 0,013  | 0,643  | 0,167  |
|                                        | N                       | 24     | 24     | 24     | 24     | 23     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>6. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -0,183 | -0,041 | 0,268  | 0,244  | 0,056  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,393  | 0,85   | 0,206  | 0,25   | 0,796  |
|                                        | N                       | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>IL-6 (pg/mL)</b>                    | Correlation Coefficient | 0,075  | 0,082  | 0,004  | 0,341  | 0,148  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,791  | 0,771  | 0,99   | 0,255  | 0,629  |
|                                        | N                       | 15     | 15     | 15     | 13     | 13     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>Prokalsitonin (ng/mL) Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | 0,042  | 0,06   | -0,244 | -0,116 | -0,009 |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,831  | 0,76   | 0,211  | 0,572  | 0,968  |
|                                        | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>5. gün</b>                          | Correlation Coefficient | 0,246  | 0,02   | 0,176  | 0,044  | 0,096  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,226  | 0,925  | 0,389  | 0,833  | 0,661  |
|                                        | N                       | 26     | 26     | 26     | 25     | 23     |
|                                        |                         |        |        |        |        |        |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -0,059 | -0,283 | -0,07  | -0,246 | -0,139 |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,806  | 0,227  | 0,768  | 0,325  | 0,595  |

|                                  |                         |        |        |        |        |        |
|----------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                  | N                       | 20     | 20     | 20     | 18     | 17     |
| <b>3. ay</b>                     | Correlation Coefficient | ,620** | -0,027 | -0,093 | ,522*  | 0,374  |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,005  | 0,913  | 0,705  | 0,022  | 0,127  |
|                                  | N                       | 19     | 19     | 19     | 19     | 18     |
| <b>6. ay</b>                     | Correlation Coefficient | ,531*  | 0,238  | 0,173  | 0,222  | -0,189 |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,019  | 0,327  | 0,479  | 0,361  | 0,438  |
|                                  | N                       | 19     | 19     | 19     | 19     | 19     |
| <b>CRP (mg/L) Başlangıç</b>      | Correlation Coefficient | 0,139  | 0,168  | 0,136  | 0,023  | 0,017  |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,48   | 0,394  | 0,489  | 0,912  | 0,939  |
|                                  | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>                    | Correlation Coefficient | 0,266  | 0,154  | ,412*  | 0,068  | 0,042  |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,171  | 0,434  | 0,029  | 0,741  | 0,845  |
|                                  | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>1. ay</b>                     | Correlation Coefficient | -0,157 | -0,108 | -0,367 | -0,032 | -0,223 |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,444  | 0,598  | 0,065  | 0,882  | 0,318  |
|                                  | N                       | 26     | 26     | 26     | 24     | 22     |
| <b>3. ay</b>                     | Correlation Coefficient | 0,14   | 0,055  | 0,068  | 0,251  | 0,124  |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,495  | 0,789  | 0,742  | 0,216  | 0,564  |
|                                  | N                       | 26     | 26     | 26     | 26     | 24     |
| <b>6. ay</b>                     | Correlation Coefficient | -0,132 | 0,393  | 0,161  | 0,071  | -0,123 |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,548  | 0,063  | 0,463  | 0,747  | 0,575  |
|                                  | N                       | 23     | 23     | 23     | 23     | 23     |
| <b>D-dimer (mcg/L) Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -0,283 | -0,171 | -0,06  | -0,191 | -0,254 |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,145  | 0,384  | 0,76   | 0,35   | 0,231  |
|                                  | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>                    | Correlation Coefficient | 0,187  | -0,217 | -0,108 | 0,121  | -0,092 |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,34   | 0,268  | 0,585  | 0,556  | 0,668  |
|                                  | N                       | 28     | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>1. ay</b>                     | Correlation Coefficient | -0,265 | -0,258 | -0,041 | -0,011 | -0,305 |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,222  | 0,235  | 0,853  | 0,961  | 0,179  |
|                                  | N                       | 23     | 23     | 23     | 23     | 21     |
| <b>3. ay</b>                     | Correlation Coefficient | 0,07   | -0,319 | -0,017 | 0,137  | 0,063  |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,734  | 0,113  | 0,933  | 0,504  | 0,77   |
|                                  | N                       | 26     | 26     | 26     | 26     | 24     |
| <b>6. ay</b>                     | Correlation Coefficient | -0,149 | -0,041 | 0,085  | -0,087 | -0,252 |
|                                  | Sig. (2-tailed)         | 0,486  | 0,85   | 0,693  | 0,687  | 0,234  |
|                                  | N                       | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     |

|                            |                         |         |        |        |        |        |
|----------------------------|-------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|
| <b>ALT (U/L) Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -,396*  | 0,038  | 0,024  | -0,102 | -0,233 |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,037   | 0,847  | 0,905  | 0,621  | 0,273  |
|                            | N                       | 28      | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>5. gün</b>              | Correlation Coefficient | -0,367  | 0,119  | -0,024 | -0,053 | -0,21  |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,06    | 0,553  | 0,904  | 0,8    | 0,336  |
|                            | N                       | 27      | 27     | 27     | 25     | 23     |
| <b>1. ay</b>               | Correlation Coefficient | -0,115  | 0,03   | 0,168  | 0,134  | -0,252 |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,56    | 0,88   | 0,392  | 0,515  | 0,234  |
|                            | N                       | 28      | 28     | 28     | 26     | 24     |
| <b>3. ay</b>               | Correlation Coefficient | 0,051   | 0,128  | 0,117  | 0,284  | -0,034 |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,803   | 0,533  | 0,57   | 0,16   | 0,876  |
|                            | N                       | 26      | 26     | 26     | 26     | 24     |
| <b>6. ay</b>               | Correlation Coefficient | ,471*   | 0,093  | -0,076 | 0,243  | 0,172  |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,023   | 0,672  | 0,732  | 0,264  | 0,432  |
|                            | N                       | 23      | 23     | 23     | 23     | 23     |
| <b>AST (U/L) Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -,552** | -0,039 | -0,039 | -0,128 | -0,237 |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,003   | 0,851  | 0,851  | 0,55   | 0,287  |
|                            | N                       | 26      | 26     | 26     | 24     | 22     |
| <b>5. gün</b>              | Correlation Coefficient | -0,352  | 0,196  | 0,063  | -0,085 | -0,175 |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,084   | 0,347  | 0,763  | 0,691  | 0,436  |
|                            | N                       | 25      | 25     | 25     | 24     | 22     |
| <b>1. ay</b>               | Correlation Coefficient | 0,296   | 0,343  | ,416*  | ,443*  | 0,058  |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,134   | 0,08   | 0,031  | 0,027  | 0,791  |
|                            | N                       | 27      | 27     | 27     | 25     | 23     |
| <b>3. ay</b>               | Correlation Coefficient | 0,287   | 0,372  | ,450*  | 0,297  | 0,226  |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,196   | 0,088  | 0,036  | 0,18   | 0,338  |
|                            | N                       | 22      | 22     | 22     | 22     | 20     |
| <b>6. ay</b>               | Correlation Coefficient | 0,286   | 0,263  | 0,089  | 0,244  | 0,36   |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,185   | 0,225  | 0,687  | 0,262  | 0,091  |
|                            | N                       | 23      | 23     | 23     | 23     | 23     |
| <b>GGT (U/L) Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -,516** | -0,006 | -0,033 | -0,183 | -0,265 |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,007   | 0,977  | 0,872  | 0,392  | 0,234  |
|                            | N                       | 26      | 26     | 26     | 24     | 22     |
| <b>5. gün</b>              | Correlation Coefficient | -0,273  | -0,098 | 0,004  | -0,136 | -0,404 |
|                            | Sig. (2-tailed)         | 0,178   | 0,635  | 0,983  | 0,525  | 0,062  |
|                            | N                       | 26      | 26     | 26     | 24     | 22     |
| <b>1. ay</b>               | Correlation             | -0,203  | -0,081 | 0,05   | -0,002 | -,537* |

|                           |                         |         |        |        |         |        |
|---------------------------|-------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|
|                           | Coefficient             |         |        |        |         |        |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,365   | 0,72   | 0,826  | 0,995   | 0,018  |
|                           | N                       | 22      | 22     | 22     | 20      | 19     |
| <b>3. ay</b>              | Correlation Coefficient | -0,295  | -0,028 | 0,074  | -0,136  | -0,406 |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,183   | 0,902  | 0,744  | 0,548   | 0,076  |
|                           | N                       | 22      | 22     | 22     | 22      | 20     |
| <b>6. ay</b>              | Correlation Coefficient | -0,115  | -0,073 | -0,105 | -0,241  | -,546* |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,618   | 0,754  | 0,65   | 0,292   | 0,01   |
|                           | N                       | 21      | 21     | 21     | 21      | 21     |
| <b>Hemoglobin (g/dL)</b>  | Correlation Coefficient | -,390*  | -0,19  | -0,143 | -0,299  | -,495* |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,04    | 0,332  | 0,468  | 0,138   | 0,014  |
|                           | N                       | 28      | 28     | 28     | 26      | 24     |
| <b>ESR (mm/h)</b>         | Correlation Coefficient | 0,058   | 0,05   | -0,177 | -0,138  | 0,136  |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,773   | 0,806  | 0,376  | 0,511   | 0,536  |
|                           | N                       | 27      | 27     | 27     | 25      | 23     |
| <b>Fibrinogen (mg/dL)</b> | Correlation Coefficient | 0,137   | 0,008  | -0,165 | 0,041   | 0,207  |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,486   | 0,966  | 0,403  | 0,844   | 0,332  |
|                           | N                       | 28      | 28     | 28     | 26      | 24     |
| <b>Ferritin (mcg/L)</b>   | Correlation Coefficient | -0,216  | -0,061 | 0,138  | -0,143  | -0,281 |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,269   | 0,759  | 0,484  | 0,485   | 0,184  |
|                           | N                       | 28      | 28     | 28     | 26      | 24     |
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b>  | Correlation Coefficient | -,630** | -0,262 | -0,191 | -,579** | -,421* |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0       | 0,178  | 0,329  | 0,002   | 0,04   |
|                           | N                       | 28      | 28     | 28     | 26      | 24     |
| <b>Amilaz (U/L)</b>       | Correlation Coefficient | -0,126  | 0,053  | 0,066  | -0,077  | -0,028 |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,531   | 0,794  | 0,745  | 0,715   | 0,9    |
|                           | N                       | 27      | 27     | 27     | 25      | 23     |
| <b>Lipaz (U/L)</b>        | Correlation Coefficient | -0,013  | -0,064 | -0,019 | -0,152  | -0,028 |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,948   | 0,757  | 0,926  | 0,478   | 0,902  |
|                           | N                       | 26      | 26     | 26     | 24      | 22     |
| <b>CK (U/L)</b>           | Correlation Coefficient | -,407*  | 0,078  | 0,12   | -0,046  | -0,038 |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,039   | 0,705  | 0,56   | 0,831   | 0,867  |
|                           | N                       | 26      | 26     | 26     | 24      | 22     |
| <b>LDH (U/L)</b>          | Correlation Coefficient | -,455*  | 0,113  | 0,324  | -0,043  | -0,324 |
|                           | Sig. (2-tailed)         | 0,019   | 0,582  | 0,106  | 0,843   | 0,142  |
|                           | N                       | 26      | 26     | 26     | 24      | 22     |

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık \*\*0,01 düzeyinde anlamlı farklılık WBC: Beyaz Kan Hücresi, ANS: Absolü Nötrofil Sayısı, ALS: Absolü Lenfosit Sayısı, N/L oranı: Nötrofil/Lenfosit oranı, IL-6: İnterlökin-6, CRP: C-Reaktif Protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, CK: Kreatin Kinaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, sEng: Solubl-Endoglin

COVID-19 grubunda sEng ölçümlerinin başlangıç düzeyleri ile eş zamanlı bakılan WBC, ALS ve Platelet sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (p<0,01). ANS, N/L oranı, Albümin, Troponin T, pro-BNP, IL-6, Prokalsitonin, CRP, ESR, D-dimer düzeyleri arasında korelasyon yoktur (p>0,05). Fibrinojen ve Ferritin düzeyleri ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır (p<0,05). Diğer biyokimyasal parametrelerden Lipaz, CK ve LDH ile başlangıç sEng ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Amilaz ile sEng başlangıç ölçümleri arasında negatif yönde bir korelasyon vardır (p<0,01). Birinci ay ölçülen sEng değeri ile eş zamanlı bakılan WBC, ANS, ALS, N/L oranı, Platelet sayısı, Troponin T, pro-BNP, Prokalsitonin, CRP, D-dimer, ALT, AST ve GGT düzeyleri arasında korelasyon yoktur (p>0,05). Üçüncü ay ölçülen sEng düzeyleri ile eş zamanlı bakılan WBC, ALS, Platelet sayısı, pro-BNP, CRP, D-dimer, ALT ve GGT düzeyleri arasında korelasyon yoktur (p>0,05). Ancak ANS ve N/L oranı ile negatif yönde, Prokalsitonin ve AST değerleri ile pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır (p<0,05). Tablo 17’de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 17.** COVID-19 grubunda sEng düzeyleri ile diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|                                            |                         | sEng<br>(Başlangıç) | 1. ay | 3. ay  |
|--------------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------|--------|
| <b>WBC (/mm<sup>3</sup>)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | ,668**              | 0,475 | 0,284  |
|                                            | Sig. (2-tailed)         | 0,003               | 0,074 | 0,305  |
|                                            | N                       | 17                  | 15    | 15     |
| <b>1. ay</b>                               | Correlation Coefficient | 0,09                | 0,034 | -0,105 |
|                                            | Sig. (2-tailed)         | 0,733               | 0,904 | 0,708  |
|                                            | N                       | 17                  | 15    | 15     |
| <b>3. ay</b>                               | Correlation Coefficient | -0,17               | 0,077 | -0,068 |
|                                            | Sig. (2-tailed)         | 0,545               | 0,803 | 0,817  |
|                                            | N                       | 15                  | 13    | 14     |
| <b>ANS (/mm<sup>3</sup>)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | 0,277               | 0,107 | -0,361 |
|                                            | Sig. (2-tailed)         | 0,282               | 0,704 | 0,187  |

|                                                 |                         |         |         |          |
|-------------------------------------------------|-------------------------|---------|---------|----------|
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>1. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | -,506*  | -0,296  | -,820**  |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,038   | 0,283   | 0        |
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>3. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | -0,386  | 0,005   | -,644*   |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,156   | 0,986   | 0,013    |
|                                                 | N                       | 15      | 13      | 14       |
| <b>ALS (/mm<sup>3</sup>)<br/>Başlangıç</b>      | Correlation Coefficient | ,699**  | ,829**  | ,864**   |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,002   | 0       | 0        |
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>1. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | ,583*   | 0,35    | 0,486    |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,014   | 0,201   | 0,066    |
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>3. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | 0,4     | 0,088   | 0,358    |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,14    | 0,775   | 0,208    |
|                                                 | N                       | 15      | 13      | 14       |
| <b>N/L oranı<br/>Başlangıç</b>                  | Correlation Coefficient | -0,196  | -0,297  | -,803**  |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,45    | 0,283   | 0        |
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>1. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | -,561*  | -0,261  | -,743**  |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,019   | 0,348   | 0,002    |
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>3. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | -0,411  | 0       | -,574*   |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,128   | 1       | 0,032    |
|                                                 | N                       | 15      | 13      | 14       |
| <b>Platelet (/mm<sup>3</sup>)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | ,738**  | ,650**  | ,532*    |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,001   | 0,009   | 0,041    |
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>1. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | 0,289   | 0,189   | 0,357    |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,26    | 0,499   | 0,191    |
|                                                 | N                       | 17      | 15      | 15       |
| <b>3. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | -0,021  | 0,005   | 0,024    |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,94    | 0,986   | 0,935    |
|                                                 | N                       | 15      | 13      | 14       |
| <b>Albümin (g/L)<br/>Başlangıç</b>              | Correlation Coefficient | 0,236   | 0,479   | 0,372    |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 0,397   | 0,083   | 0,211    |
|                                                 | N                       | 15      | 14      | 13       |
| <b>1. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | 0       | .       | 0        |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | 1       | .       | 1        |
|                                                 | N                       | 3       | 1       | 3        |
| <b>3. ay</b>                                    | Correlation Coefficient | 1,000** | 1,000** | -1,000** |
|                                                 | Sig. (2-tailed)         | .       | .       | .        |
|                                                 | N                       | 2       | 2       | 2        |

|                                        |                         |        |        |         |
|----------------------------------------|-------------------------|--------|--------|---------|
| <b>Troponin T (ng/L) Başlangıç</b>     | Correlation Coefficient | 0,291  | 0,069  | 0,312   |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,274  | 0,814  | 0,278   |
|                                        | N                       | 16     | 14     | 14      |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | 0,254  | -0,133 | 0,48    |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,425  | 0,696  | 0,161   |
|                                        | N                       | 12     | 11     | 10      |
| <b>3. ay</b>                           | Correlation Coefficient | 0,147  | 0,063  | 0,191   |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,631  | 0,853  | 0,551   |
|                                        | N                       | 13     | 11     | 12      |
| <b>Pro-BNP (pg/mL) Başlangıç</b>       | Correlation Coefficient | 0,514  | 0,141  | 0,129   |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,087  | 0,662  | 0,723   |
|                                        | N                       | 12     | 12     | 10      |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | 0,202  | 0,266  | 0,402   |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,552  | 0,429  | 0,284   |
|                                        | N                       | 11     | 11     | 9       |
| <b>3. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -0,374 | -0,141 | -0,462  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,208  | 0,679  | 0,131   |
|                                        | N                       | 13     | 11     | 12      |
| <b>IL-6 (pg/mL)</b>                    | Correlation Coefficient | -0,321 | -0,486 | -0,321  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,482  | 0,329  | 0,482   |
|                                        | N                       | 7      | 6      | 7       |
| <b>Prokalsitonin (ng/mL) Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | 0,146  | 0,015  | -0,056  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,619  | 0,958  | 0,862   |
|                                        | N                       | 14     | 14     | 12      |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | 0,361  | 0,244  | 0,036   |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,339  | 0,527  | 0,938   |
|                                        | N                       | 9      | 9      | 7       |
| <b>3. ay</b>                           | Correlation Coefficient | ,759** | ,680*  | ,622*   |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,004  | 0,031  | 0,041   |
|                                        | N                       | 12     | 10     | 11      |
| <b>CRP (mg/L) Başlangıç</b>            | Correlation Coefficient | -0,294 | -0,296 | -0,282  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,252  | 0,283  | 0,308   |
|                                        | N                       | 17     | 15     | 15      |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -,533* | -0,276 | -,652** |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,027  | 0,319  | 0,008   |
|                                        | N                       | 17     | 15     | 15      |
| <b>3. ay</b>                           | Correlation Coefficient | -0,223 | 0,206  | -0,253  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,423  | 0,499  | 0,383   |
|                                        | N                       | 15     | 13     | 14      |
| <b>D-dimer (mcg/L) Başlangıç</b>       | Correlation Coefficient | -0,165 | -0,305 | -0,178  |
|                                        | Sig. (2-tailed)         | 0,542  | 0,288  | 0,543   |
|                                        | N                       | 16     | 14     | 14      |
| <b>1. ay</b>                           | Correlation Coefficient | 0,136  | 0,36   | 0,053   |

|                                |                         |        |        |         |
|--------------------------------|-------------------------|--------|--------|---------|
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,642  | 0,226  | 0,871   |
|                                | N                       | 14     | 13     | 12      |
| <b>3. ay</b>                   | Correlation Coefficient | ,782** | 0,576  | 0,515   |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,004  | 0,082  | 0,128   |
|                                | N                       | 11     | 10     | 10      |
| <b>ALT (U/L)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -0,108 | -0,277 | -0,075  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,679  | 0,317  | 0,789   |
|                                | N                       | 17     | 15     | 15      |
| <b>1. ay</b>                   | Correlation Coefficient | -0,424 | -0,156 | -0,437  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,102  | 0,594  | 0,118   |
|                                | N                       | 16     | 14     | 14      |
| <b>3. ay</b>                   | Correlation Coefficient | 0,424  | 0,385  | 0,295   |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,116  | 0,194  | 0,306   |
|                                | N                       | 15     | 13     | 14      |
| <b>AST (U/L)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | 0,004  | -0,252 | 0,273   |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,989  | 0,365  | 0,324   |
|                                | N                       | 17     | 15     | 15      |
| <b>1. ay</b>                   | Correlation Coefficient | 0,334  | 0,309  | 0,357   |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,224  | 0,304  | 0,231   |
|                                | N                       | 15     | 13     | 13      |
| <b>3. ay</b>                   | Correlation Coefficient | ,857** | ,758** | ,683*   |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0      | 0,004  | 0,014   |
|                                | N                       | 13     | 12     | 12      |
| <b>GGT (U/L)<br/>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | -0,021 | -0,197 | -0,357  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,937  | 0,482  | 0,191   |
|                                | N                       | 17     | 15     | 15      |
| <b>1. ay</b>                   | Correlation Coefficient | 0,21   | -0,055 | -0,164  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,513  | 0,873  | 0,651   |
|                                | N                       | 12     | 11     | 10      |
| <b>3. ay</b>                   | Correlation Coefficient | -0,212 | -0,177 | -0,441  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,487  | 0,603  | 0,132   |
|                                | N                       | 13     | 11     | 13      |
| <b>Hemoglobin<br/>(g/dL)</b>   | Correlation Coefficient | -0,427 | -0,458 | -0,288  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,088  | 0,086  | 0,298   |
|                                | N                       | 17     | 15     | 15      |
| <b>ESR (mm/h)</b>              | Correlation Coefficient | -0,44  | -0,282 | -0,451  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,101  | 0,329  | 0,122   |
|                                | N                       | 15     | 14     | 13      |
| <b>Fibrinojen<br/>(mg/dL)</b>  | Correlation Coefficient | -,524* | -0,279 | -,697** |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,037  | 0,334  | 0,006   |
|                                | N                       | 16     | 14     | 14      |
| <b>Ferritin<br/>(mcg/L)</b>    | Correlation Coefficient | -,521* | -0,522 | -,665*  |
|                                | Sig. (2-tailed)         | 0,046  | 0,067  | 0,013   |

|                          |                         |         |        |         |
|--------------------------|-------------------------|---------|--------|---------|
|                          | N                       | 15      | 13     | 13      |
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b> | Correlation Coefficient | -,674** | -,521* | -,750** |
|                          | Sig. (2-tailed)         | 0,003   | 0,047  | 0,001   |
|                          | N                       | 17      | 15     | 15      |
| <b>Amilaz (U/L)</b>      | Correlation Coefficient | -,787** | -0,5   | -,820** |
|                          | Sig. (2-tailed)         | 0       | 0,069  | 0,001   |
|                          | N                       | 15      | 14     | 13      |
| <b>Lipaz (U/L)</b>       | Correlation Coefficient | -0,198  | -0,228 | -0,196  |
|                          | Sig. (2-tailed)         | 0,497   | 0,453  | 0,541   |
|                          | N                       | 14      | 13     | 12      |
| <b>CK (U/L)</b>          | Correlation Coefficient | -0,445  | -,621* | -0,33   |
|                          | Sig. (2-tailed)         | 0,096   | 0,024  | 0,271   |
|                          | N                       | 15      | 13     | 13      |
| <b>LDH (U/L)</b>         | Correlation Coefficient | -0,365  | -,596* | -0,268  |
|                          | Sig. (2-tailed)         | 0,149   | 0,019  | 0,334   |
|                          | N                       | 17      | 15     | 15      |

\*p<0,05 düzeyinde anlamlı farklılık \*\*0,01 düzeyinde anlamlı farklılık WBC: Beyaz Kan Hücreleri, ANS: Absolü Nötrofil Sayısı, ALS: Absolü Lenfosit Sayısı, N/L oranı: Nötrofil/Lenfosit oranı, IL-6: İnterlökin-6, CRP: C-Reaktif Protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, CK: Kreatin Kinaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, sEng: Solubl-Endoglin

MIS-C grubunda COVID-19 Total Antikoru ve IgM-A Antijenleri açısından sEng değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Tablo 18'de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 18.** MIS-C grubunda Antikor ve Antijenlerin sEng düzeyleri açısından korelasyonu

|                               |                         | sEng (ng/mL) |        |       |       |        |
|-------------------------------|-------------------------|--------------|--------|-------|-------|--------|
|                               |                         | Başlangıç    | 5. gün | 1. ay | 3. ay | 6. ay  |
| <b>COVID-19 Total Antikor</b> | Correlation Coefficient | 0,025        | 0,127  | 0,088 | 0,036 | 0,11   |
|                               | Sig. (2-tailed)         | 0,899        | 0,52   | 0,658 | 0,863 | 0,607  |
|                               | N                       | 28           | 28     | 28    | 26    | 24     |
| <b>COVID-19 IgM-A</b>         | Correlation Coefficient | -0,002       | -0,058 | 0,123 | 0,1   | -0,071 |
|                               | Sig. (2-tailed)         | 0,991        | 0,777  | 0,55  | 0,642 | 0,747  |
|                               | N                       | 26           | 26     | 26    | 24    | 23     |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık \*\*0,01 düzeyinde anlamlı farklılık sEng: Solubl-Endoglin

MIS-C grubunda başlangıçta bakılan ekokardiyografilerde EF değeri ile sEng düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 19’de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 19.** MIS-C grubunda EF değeri ile sEng korelasyonu

| sEng (ng/mL)     |                         | EF (%) |
|------------------|-------------------------|--------|
| <b>Başlangıç</b> | Correlation Coefficient | 0,194  |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,322  |
|                  | N                       | 28     |
| <b>5. gün</b>    | Correlation Coefficient | 0,089  |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,651  |
|                  | N                       | 28     |
| <b>1. ay</b>     | Correlation Coefficient | 0,139  |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,481  |
|                  | N                       | 28     |
| <b>3. ay</b>     | Correlation Coefficient | 0,161  |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,431  |
|                  | N                       | 26     |
| <b>6. ay</b>     | Correlation Coefficient | 0,097  |
|                  | Sig. (2-tailed)         | 0,652  |
|                  | N                       | 24     |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

\*\*0,01 düzeyinde anlamlı farklılık

sEng: Solubl-Endoglin EF:

Ejeksiyon Fraksiyonu

MIS-C grubunda bakılan ekokardiyografilerde sık görülen bulgular olan “sistolik disfonksiyon”, “kapak yetmezliği” ve “tapering kaybı”na göre olgular değerlendirildi. Buna göre sEng değerleri ile ekokardiyografi bulguları olanlarla olmayanlar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur ( $p>0,05$ ). Tablo 20’de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 20.** Ekokardiyografi bulguları ile sEng düzeylerinin korelasyonu

|                   | Tapering Kaybı        |         |          |          |                |                |          |         |          |          |                |                |       |
|-------------------|-----------------------|---------|----------|----------|----------------|----------------|----------|---------|----------|----------|----------------|----------------|-------|
| sEng (ng/mL)      | Yok                   |         |          |          |                |                | Var      |         |          |          |                |                |       |
|                   | Val id N              | Medi an | Minim um | Maxim um | Percen tile 25 | Percen tile 75 | Val id N | Medi an | Minim um | Maxim um | Percen tile 25 | Percen tile 75 | p     |
| <b>Başlan gıç</b> | 21                    | 39,68   | 17,56    | 1873,11  | 25,13          | 64,43          | 7        | 47,64   | 13,41    | 265,26   | 27,26          | 112,42         | 0,979 |
| <b>5. gün</b>     | 21                    | 1234,46 | 22,78    | 2326,99  | 581,48         | 1685,3         | 7        | 926,68  | 353,36   | 2149,71  | 822,82         | 1333,74        | 0,77  |
| <b>1. ay</b>      | 21                    | 293,71  | 25,37    | 1265,11  | 174,16         | 349,38         | 7        | 135,51  | 31,52    | 1262,73  | 41,83          | 813,56         | 0,411 |
| <b>3. ay</b>      | 20                    | 48,57   | 14,32    | 554,69   | 20,03          | 85,92          | 6        | 67,39   | 16,91    | 153,19   | 39,83          | 87,97          | 0,503 |
| <b>6. ay</b>      | 19                    | 23,35   | 14,96    | 1827,73  | 16,07          | 59,64          | 5        | 27,1    | 15,02    | 45,02    | 15,56          | 28,63          | 0,644 |
|                   | Sistolik Disfonksiyon |         |          |          |                |                |          |         |          |          |                |                |       |
|                   | Yok                   |         |          |          |                |                | Var      |         |          |          |                |                |       |
|                   | Val id N              | Medi an | Minim um | Maxim um | Percen tile 25 | Percen tile 75 | Val id N | Medi an | Minim um | Maxim um | Percen tile 25 | Percen tile 75 | p     |
| <b>Başlan gıç</b> | 14                    | 57,29   | 17,56    | 1873,11  | 39,68          | 265,26         | 14       | 27,65   | 13,41    | 730,61   | 23,44          | 47,64          | 0,06  |
| <b>5. gün</b>     | 14                    | 1173,62 | 22,78    | 2326,99  | 566,32         | 1592,56        | 14       | 1080,57 | 246,44   | 2133,55  | 633,01         | 1916,01        | 0,963 |
| <b>1. ay</b>      | 14                    | 310,12  | 25,37    | 1265,11  | 44,43          | 546,38         | 14       | 250,5   | 31,52    | 813,56   | 133,98         | 293,71         | 0,435 |
| <b>3. ay</b>      | 12                    | 52,02   | 14,32    | 369,73   | 18,25          | 128,72         | 14       | 50,37   | 14,71    | 554,69   | 29,45          | 81,42          | 0,918 |
| <b>6. ay</b>      | 11                    | 23,35   | 14,96    | 989,94   | 16,07          | 37,71          | 13       | 24,07   | 15,02    | 1827,73  | 15,56          | 45,02          | 0,839 |
|                   | Kapak Yetmezliği      |         |          |          |                |                |          |         |          |          |                |                |       |
|                   | Yok                   |         |          |          |                |                | Var      |         |          |          |                |                |       |
|                   | Val id N              | Medi an | Minim um | Maxim um | Percen tile 25 | Percen tile 75 | Val id N | Medi an | Minim um | Maxim um | Percen tile 25 | Percen tile 75 | p     |
| <b>Başlan gıç</b> | 21                    | 39,68   | 13,41    | 1873,11  | 23,44          | 102,69         | 7        | 47,64   | 26,65    | 410,15   | 28,04          | 112,42         | 0,542 |
| <b>5. gün</b>     | 21                    | 1206,82 | 246,44   | 2326,99  | 704,88         | 1592,56        | 7        | 883,98  | 22,78    | 2133,55  | 353,36         | 1916,01        | 0,596 |
| <b>1. ay</b>      | 21                    | 293,71  | 30,01    | 1265,11  | 133,98         | 358,73         | 7        | 275,46  | 25,37    | 813,56   | 69,75          | 293,71         | 0,458 |
| <b>3. ay</b>      | 19                    | 47,38   | 14,32    | 554,69   | 20,73          | 104,25         | 7        | 69,09   | 15,77    | 87,97    | 19,33          | 81,42          | 0,931 |
| <b>6. ay</b>      | 18                    | 23,71   | 14,96    | 1827,73  | 15,56          | 37,71          | 6        | 23,53   | 16,1     | 59,64    | 16,94          | 45,02          | 0,641 |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık sEng: Solubl-Endoglin

MIS-C grubunda inotrop desteği ve pulse steroid tedavisi, alanlar ile almayanlar arasında sEng açısından farklı günlerdeki değerlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 21’de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 21.** MIS-C grubunda verilen tedavilere göre sEng değerleri

| sEng<br>(ng/mL)       | Pulse Steroid   |             |             |             |                   |                   |                |             |             |             |                   |                   |           |
|-----------------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|-----------|
|                       | Yok             |             |             |             |                   |                   | Var            |             |             |             |                   |                   |           |
|                       | Val<br>id<br>N  | Medi<br>an  | Minim<br>um | Maxim<br>um | Percen<br>tile 25 | Percen<br>tile 75 | Val<br>id<br>N | Medi<br>an  | Minim<br>um | Maxim<br>um | Percen<br>tile 25 | Percen<br>tile 75 | p         |
| <b>Başlan<br/>gıç</b> | 8               | 81,91       | 17,56       | 1873,1<br>1 | 48,89             | 713,7             | 20             | 31,94       | 13,41       | 1279,5<br>1 | 24,29             | 58,95             | 0,0<br>67 |
| <b>5. gün</b>         | 8               | 1390,<br>73 | 300,43      | 2326,9<br>9 | 955,03            | 1917,5<br>1       | 20             | 1033,<br>55 | 22,78       | 2133,5<br>5 | 573,9             | 1512,7<br>2       | 0,2<br>42 |
| <b>1. ay</b>          | 8               | 281,8<br>5  | 41,83       | 1265,1<br>1 | 89,97             | 1084,3<br>3       | 20             | 281,5<br>7  | 25,37       | 813,56      | 101,87            | 331,57            | 0,4<br>16 |
| <b>3. ay</b>          | 7               | 87,97       | 20,73       | 334,64      | 49,76             | 153,19            | 19             | 39,83       | 14,32       | 554,69      | 16,91             | 81,42             | 0,0<br>73 |
| <b>6. ay</b>          | 7               | 28,63       | 14,96       | 989,94      | 16,07             | 45,02             | 17             | 19,96       | 15,02       | 1827,7<br>3 | 15,74             | 37,71             | 0,6<br>34 |
|                       | İnotrop Desteği |             |             |             |                   |                   |                |             |             |             |                   |                   |           |
|                       | Yok             |             |             |             |                   |                   | Var            |             |             |             |                   |                   |           |
|                       | Val<br>id<br>N  | Medi<br>an  | Minim<br>um | Maxim<br>um | Percen<br>tile 25 | Percen<br>tile 75 | Val<br>id<br>N | Medi<br>an  | Minim<br>um | Maxim<br>um | Percen<br>tile 25 | Percen<br>tile 75 | p         |
| <b>Başlan<br/>gıç</b> | 20              | 48,89       | 17,56       | 1873,1<br>1 | 31,94             | 183,98            | 8              | 25,89       | 13,41       | 1279,5<br>1 | 22,31             | 70,23             | 0,0<br>93 |
| <b>5. gün</b>         | 20              | 1116,<br>45 | 22,78       | 2326,9<br>9 | 607,25            | 1638,9<br>3       | 8              | 1209,<br>96 | 327,05      | 2133,5<br>5 | 588,09            | 1641,2<br>8       | 0,9<br>39 |
| <b>1. ay</b>          | 20              | 281,5<br>7  | 25,37       | 1265,1<br>1 | 134,75            | 447,88            | 8              | 259,6<br>2  | 30,01       | 813,56      | 50,64             | 336,25            | 0,6<br>29 |
| <b>3. ay</b>          | 18              | 61,68       | 14,71       | 554,69      | 20,73             | 87,97             | 8              | 33,58       | 14,32       | 369,73      | 18,12             | 67,39             | 0,2<br>66 |
| <b>6. ay</b>          | 18              | 25,82       | 14,96       | 989,94      | 16,07             | 45,02             | 6              | 18,19       | 15,45       | 1827,7<br>3 | 15,56             | 27,1              | 0,5<br>94 |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık sEng: Solubl-Endoglin

MIS-C grubunda düşük doz steroid tedavi süresi ile sEng değerinin farklı günlerdeki ölçümleri ile korelasyon saptanmamıştır. Ancak Enoksaparin kullanım süresi ile 3. aya kadar olan takiplerde negatif korelasyon olduğu görülmektedir. Aspirin kullanım süresi ile ilgili olarak başlangıç ve 3. ay ölçümlerinin negatif körele olduğu görülmüştür. Tablo 22’de veriler detaylı sunulmuştur.

**Tablo 22.** MIS-C grubunda diğer tedavilerin süresine göre sEng değerleri  
korelasyonu

| sEng (ng/mL)     |                            | Enoksaparin<br>Kullanım Süresi | Aspirin Kullanım Süresi | Düşük Doz<br>Steroid Kullanım<br>Süresi |
|------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Başlangıç</b> | Correlation<br>Coefficient | -,495**                        | -,428*                  | 0,086                                   |
|                  | Sig. (2-<br>tailed)        | 0,007                          | 0,023                   | 0,663                                   |
|                  | N                          | 28                             | 28                      | 28                                      |
| <b>5. gün</b>    | Correlation<br>Coefficient | -,407*                         | 0,03                    | -0,244                                  |
|                  | Sig. (2-<br>tailed)        | 0,032                          | 0,878                   | 0,211                                   |
|                  | N                          | 28                             | 28                      | 28                                      |
| <b>1. ay</b>     | Correlation<br>Coefficient | -,388*                         | -0,035                  | 0,014                                   |
|                  | Sig. (2-<br>tailed)        | 0,041                          | 0,86                    | 0,943                                   |
|                  | N                          | 28                             | 28                      | 28                                      |
| <b>3. ay</b>     | Correlation<br>Coefficient | -,714**                        | -,614**                 | 0,003                                   |
|                  | Sig. (2-<br>tailed)        | 0                              | 0,001                   | 0,99                                    |
|                  | N                          | 26                             | 26                      | 26                                      |
| <b>6. ay</b>     | Correlation<br>Coefficient | -0,372                         | -0,097                  | -0,39                                   |
|                  | Sig. (2-<br>tailed)        | 0,074                          | 0,651                   | 0,059                                   |
|                  | N                          | 24                             | 24                      | 24                                      |

\*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık    \*\*0,01 düzeyinde anlamlı farklılık    sEng: Solubl-Endoglin

## 5. TARTIŞMA

Şubat 2020'de başlayan COVID-19 Pandemisi'nde çocuk yaş grubunda aktif enfeksiyonun nispeten daha hafif seyrettiği yönünde bir görüş hakimdi (12). COVID-19 enfeksiyonundan yaklaşık 2-6 hafta sonra ortaya çıktığı belirlenen (20) ve bildirilen olgularla tanımlanan MIS-C hastalığı ile pandemi çocuklar için de hayatı tehdit eder hale geldi.

Patogenezinin temelinde vasküler inflamasyon ve immün disregülasyon olabileceği düşünülmüştür (18,30). Ağır seyreden COVID-19 ve MIS-C olgularında görülen yüksek D-dimer değerleri, erişkin COVID-19 olgularında yapılan çalışmaların sonucunda DVT'nin sık bir komplikasyon olması (61,62,73) vasküler hasarın erken tanınmasının önemli olduğuna işaret etmektedir. Bir olgu sunumunda COVID-19 ilişkili MIS-C'nin bir inflamatuvar ve endotelial hasarlanma mekanizması olabileceğini ve inflamasyon ile endotel hücre hasarını gösteren biyobelirteçlerin terapötik hedef olabileceği yönünde yorum yapılmıştır (77). Veraldi ve ark. (78) tarafından yayınlanan bir başka çalışmada ise MIS-C ile takip edilen çocukların yüksek syndecan-1 ve heparan sülfat seviyesi ile birlikte endotelial glikokaliks hasarı belirtileri gösterdiği, syndecan-1 seviyelerinin MIS-C şiddeti ve ilişkili TNF-alfa konsantrasyonu ile ilişkili olduğu ve bu yüzden syndecan-1 ve heparan sülfatın, şiddetli COVID-19 veya MIS-C hastaları için potansiyel biyobelirteç olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle diğer bazı hastalıklarda da araştırılan endotel spesifik sEng bu amaçla önem kazanmaktadır.

Demografik veriler incelendiğinde MIS-C ve COVID-19 olgularımızın ayrı ayrı hem yaşları hem de vücut ağırlıklarının medyan değerleri karşılaştırılmıştır. Felstein ve ark. tarafından MIS-C vakalarının derlendiği bir sistematik incelemede vakaların %55 oranında erkek baskın olduğu belirtilmiştir (25). Bu durum olgu grubumuzda gördüğümüz %54 erkek oranı ile uyumludur. Aynı makalede medyan yaşın 8,6 yıl olduğu (25), Rafferty ve ark. (24) tarafından yayınlanan bir başka derlemede ise medyan yaşın 7 ile 10 yaş arasında değiştiği, yaş aralığının 7 ay ile 20 yaş olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Kendi çalışmamızda ise 110 (79-137) ay ile bu çalışmalarla benzer aralıkta olduğu saptanmıştır. COVID-19 grubunda medyan değer 157 (16-187) ay ile MIS-C grubundan daha fazla olduğu görülmektedir. Bu

farkın, hastaneye yatan semptomatik COVID-19 hastalarının daha çok yaşça büyük çocuklardan oluşması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Ancak VKİ SDS değerlerine göre MIS-C grubunda 0,09 (-0,67-1,02) ve COVID-19 grubunda 1,36 (0,07-1,8) olmak üzere medyan değerler karşılaştırıldığında bu farklılık anlam kazanmaktadır. Olgularımızı DSÖ'nün "Çocuk Büyüme Standartları" bakımından vücut ağırlığı persentil değerlerine göre <3, 3-89, 90-96, ≥97 olarak grupladık (79). Buna göre VKİ SDS değerlerine göre zayıf, normal, fazla kilolu, obez olarak gruplara ayrıldıktan sonra hem COVID-19 hem de MIS-C olgularının çoğunlukla 3-89 persentil ve normal aralıkta olduğu görüldü.

Olguların başvuru dönemleri incelendiğinde COVID-19 olgularının daha çok Nisan (%24) ayında başvurdukları görülmüştür. Bu durumun salgın kontrolüne yönelik kısıtlamaların yeterince uygulanmamasının yol açtığı ve çocukların en yüksek temas yolu olan ev içi temasın arttığı döneme denk geldiği düşünülmüştür. Bu döneme denk gelen süreçte ülkemiz sağlık merkezi verilerine göre 16 Nisan 2021 tarihinde 63082 yeni vaka ile bir pik görülmektedir (80). Çocuklarda akut semptomatik enfeksiyonun daha az görüldüğü diğer dönemlerde ise kayıt altına alınmamış olguların gizli kalmış olduğunu, ayrıca çocuk hasta grubunda MIS-C tanınırlığının fazla olduğunu söyleyebiliriz.

MIS-C ve COVID-19 olgularında sık olduğu bildirilen komorbiditelerden astım, diyabet ve obeziteye bakıldığında olgularımız arasında diyabet hastası yoktu. Astım sadece COVID-19 grubundan bir olguda mevcuttu. Bunun sebebi, çocuk olgular daha çok oral alımda bozulma, dehidratasyon, kronik bir zemin olmaksızın yeni başlangıçlı akut bronşiolit, viral pnömoniye bağlı solunum sıkıntısı gibi nedenlerle yatırılırken, erişkin grubunda daha çok ağır pnömoni ve ciddi solunum sıkıntısı görülmesi olabilir. Obezite bizim olgu gruplarımızdan MIS-C ve COVID-19 gruplarında ayrı ayrı üç olguda görülmüştür. Bu bakımdan oranları MIS-C grubunda %11, COVID-19 grubunda %18 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla Feldstein ve ark. (25) tarafından yayınlanan makalede belirtildiği üzere görünen, MIS-C hastalarının %73 gibi yüksek oranda önceden sağlıklı oldukları yönündeydi. Çalışmamızda MIS-C olgularında bu oran %89 olarak bulundu.

Olguların kliniğe yatırılarak izlem sürelerine bakıldığında MIS-C grubunda medyan değerin 7 (7-9), COVID-19’larda medyan takip süresinin ise 7 (5-9) gün olduğu görülmüştür. Literatürde Davies ve ark. (27) tarafından yayınlanan çok merkezli bir araştırmanın sonucunda yoğun bakım gerektiren MIS-C insidansının %1,5 olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda inotrop desteğine ihtiyaç duyulan ve EF <%55 olan olguların yoğun bakım ihtiyacı olduğu kabul edildiği için insidans daha yüksek görülmüştür. Klinik ilerleme düşünüldüğünde genel olarak inflamatuvar tablo, bu süre içinde gerileyip olgunun ayaktan takibi olanaklı hale gelmektedir. Olgularımız çoğunlukla, kısa süreli inotrop desteği almak, plazmaferez gibi ileri basamak immünmodülatör tedavilere ihtiyaç olduğunda yoğun bakımın gündeme gelmesi, pandemi dışı travma, diyabetik ketoasidoz gibi hastalar ile yoğun bakımların dolu olması, gerektiği her zaman izole oda bulunmaması nedenlerine bağlı olarak servis ortamında yoğun bakım şartları sağlanarak tedavi edilmiştir. İzlemede yoğun bakım ihtiyacı olan olgulardan sadece birine yoğun bakımda yer açıldıktan sonra Plazmaferez yapıldı.

Çocuklarda ev içi bulaşın değerlendirildiği bir çalışmada bu yolun baskın olmadığı tespit edilmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise COVID-19 kaynağı ile temas bakımından hem MIS-C grubunda hem de semptomatik COVID-19 grubunda ev içi temas ağırlıklı görülmektedir. Çok az miktarda dış ortam ile temas yoluyla vakalar ortaya çıkmaktadır, daha sıklıkta ise temas yolu bilinmemektedir. Bunun sebebi çocuklarda asemptomatik veya hafif semptomlu enfeksiyonların başvuru sebebi olmaması olabilir. Hatta MIS-C grubunda muhtemel temasın en az dört hafta sonra olması, bakım verenin temas öyküsünü unutmasına sebep oluyor olabilir.

Olguların klinik evrelerine göre şiddet skoru belirlendi. Buna göre MIS-C grubunun %11 hafif, %21 orta, %68 ağır kliniğe sahip oldukları görülmektedir. Bu gruplar belirlenirken “Children’s Minnesota MIS-C Klinik Rehberi (43)” kullanılmıştır. Temas süreleri bakımından 4 hafta veya daha önce temas etmekle sonrasında temas etmenin klinik evrelemeyi etkilemediği görülmektedir. Bu da yine MIS-C grubu için özellikle hastalığın aktif enfeksiyon döneminde değil, subakut dönemde olduğuna işaret ediyor olabilir. COVID-19 grubunun ise %24 hafif, %24 orta, %53 ağır kliniğe sahip oldukları görülmektedir. Bu gruplar belirlenirken ise

“COVID-19/SARS-CoV-2’li çocuklar için antiviral kullanımına ilişkin çok merkezli ilk kılavuz (45)” örnek alındı ancak MIS-C grubu ile karşılaştırılabilir olması açısından benzer isimlendirme yapılmıştır.

Yaşamsal bulgulardan MAP’nin medyan değerinin MIS-C grubunda 70 mmHg, COVID-19 grubunda ise 75 mmHg olduğu belirlenmiştir. Yaşa göre normal MAP değerleri ele alındığında MIS-C’lerde MAP medyan değerinin daha düşük olması hastalık patogenezinde vasküler mekanizma (77,78), kardiyak etkilenmenin olduğunu ve bu olguların hipotansiyona daha yatkın olduğunu düşündürebilir. Yakın zamanda HLH ile MIS-C’nin karşılaştırıldığı bir yayında MIS-C için ayırt edici inflamatuvar özellikler arasında IL-4 ve IL-13 sitokinleri aracılı TH2 inflamatuvar yanıt artışı, anjiogenezis, vasküler hasar ve doku onarımını düzenleyen VEGF-A ve Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) salınımı belirtilmiştir (82). COVID-19 grubunda ise solunum sistemi tutulumu ile uyumlu olarak spO2 medyan değeri %93 olarak görülmektedir.

Başvuru şikayetlerinde MIS-C grubunda tanı kriterlerine (34) uyumlu olarak olmazsa olmaz şikayet ateş yüksekliğidir ve olgularımızın tümünde (%100) görülmüştür. İkinci sıklıkta görülen başvuru şikayeti döküntü (%68) olmuştur ve olgularımızda genelde yaygın makülopapüler tarzda görülmüştür. Literatürde yer alan bir makalede MIS-C vakalarında cilt döküntüsünün %30 oranında görüldüğü ve ağırlıklı makülopapüler tipte olduğu, bazı olgularda lokalize olduğu, zona zoster öyküsü olan iki vakanın mikroskopik olarak herpetik lezyonları olduğu belirtilmiş (83). Bir başka makalede %72 oranında mukokutanöz tutulum görüldüğü, orta ve şiddetli MIS-C’nin ilk endişe verici semptomları olabileceği belirtilmiştir (84). Bu yüzden ciddi hastalıkla başvuran çocuklarda ateş ve döküntü mevcut ise daha dikkatli değerlendirme gerekmektedir (85). Üçüncü sıklıkta görülen şikayet gastrointestinal sistem ile ilgili %64 oran ile karın ağrısı şikayeti olmuştur. MIS-C olgularına görülen karın ağrısı, akut batını taklit edebilmektedir. Bununla ilgili yayınlanan bir derleme makalesinde %60,5 çocuk olguda gastrointestinal bulguların belirgin olduğu, gastrointestinal semptomları olan MIS-C olgularının %18,7’sinde ve MIS-C olgularının %30,9’unda akut karın görüldüğü, apandisit ve obstrüktif ileus gibi gerçek abdominal cerrahi acillerin %23,6 olguda doğrulandığı belirtilmiştir (86).

Olgularımızdan sadece birinin geçmişinde akut batın ile ayırt edilemediği için operasyon öyküsü vardır. Klinik bulgulara taşikardi %86'lık oranla en fazla görülmüş olup ateş yüksekliği ile ilişkili olabileceği gibi kardiyak yetmezliğe de işaret ediyor olabilir. Ancak hipotansiyon ve gallop ritmi bulguları oranına bakıldığında (%21) büyük oranda bu fazlalığın sebebinin ateş yüksekliği olduğu düşünülecektir. Butters ve ark. (87) tarafından Cape Town'da yapılan bir araştırmada klinik bulgulardan %98,5 oranında taşikardi, %77,9 konjonktivit, %60,3 oranında hipotansiyon görülmüş. Bizim olgularımızda %79 oranında mukozal hiperemi, %71 oranında konjonktivit görülmüştür. Çalışmamızda erkek MIS-C olgularında ödematöz skrotal tutulum yalnızca bir erkek olguda görüldü. Literatürde 3 aylık bir erkek olguda skrotal ülserlerle geldiği ve devamında MIS-C tanısı aldığı bildirilmiş (88). Patofizyolojisinin ACE-2'nin testisteki Leydig hücrelerinde ve seminifer tübülllerdeki hücrelerde yüksek oranda eksprese edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (89). Olgumuzda immünomodülatör tedaviler ile skrotal tutulumun gerilemesi beklenirken inflamasyon yanıtı daha geç alındı ve ikinci IVIG tedavisi ve plazmaferez ihtiyacı saptandı. Başlangıçta skrotal tutulumun hiperinflamasyon yanıtının ve ağır progresyonun göstergesi olabileceği düşünüldü ancak daha sonraki olgularımızın daha hafif seyirli ve literatürde bahsedilen olguların da immünomodülatör tedaviye yanıtı olması bu hipotezi desteklemedi (89,90). Literatüre de bakıldığında skrotal tutulum ile ağır progresyon, mortalite ilişkisine dair veriye rastlanmadı. Parmaklarda soyulma, KH'da akut hastalıktan yaklaşık 10-14 gün sonra ortaya sıklıkla ortaya çıkan bir bulgudur (91) ancak olgularımızdan ikisinde KH'dan farklı olarak başvuruda parmaklarda soyulma bulgusu mevcuttu. MIS-C olgularımızda geç dönem parmaklarda soyulma bulgusunun KH'daki gibi ön planda olmadığını gözlemledik. Bu sonuç KH'nın patofizyolojisinin MIS-C'den farkları ile ilişkili olabilir.

MIS-C'li birçok çocuk akut olarak kardiyak disfonksiyonla başvurmaktadır. MIS-C olgularını EF değerlerine göre grupladığımızda yetmezlik olarak sınır kabul edilen %55 altı değerinin olguların dörtte birinde görülmesine rağmen şiddet skoruna göre ağır olup inotrop ve pulse steroid tedavisi alan olgular çoğunluktadır. Bunun sebebi bizim hastalarımızda EF değerinde düşüş yansımadan gallop ritmi ve hipotansiyon ile hastalara yetmezlik bulgusunun klinik olarak konularak inotrop

desteğinin başlanması ve inotrop altında belli süre sonra ekokardiyografilerin yapılmış olmasına bağlanabilir. MIS-C olgularındaki kardiyovasküler semptomların ve yoğun bakım ihtiyacı oluşmasında miyosit hasarından daha çok, vazoplejiye bağlı periferik damar direncindeki düşüşün etkili olduğu daha önceki çalışmalarda da ileri sürülmüştür (92). MIS-C olgularında düşük EF'li hastalarda da vazopressör tedavi altında hastaların hızlı klinik düzelme göstermesi EF değerlerinin birkaç gün içinde genellikle normale dönmesi de patofizyolojinin klasik viral miyokarditlerden farklı olduğunu düşündürmektedir. Dilenzo ve ark. (93) tarafından yapılan prospektif çalışmada, MIS-C olgularının yatışından 6-9 ay sonra bakılan kardiyak MRI bulgularına göre miyokardiyal iyileşmenin genel olarak mükemmel olduğu ve rezidüel kardiyak disfonksiyon veya miyokardiyal tutulum kanıtının minimum veya hiç olmadığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda klinik kalp yetmezliği bulgularının EF %60 ve altındaki değerlerde gözlenmesi pediatrik vakalarda kardiyak disfonksiyon için cut-off değerinin erişkinden daha farklı alınmasını ve çocuklarda EF sınırının belirlenmesi için geniş çaplı çalışmalarla yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu yüzden inotrop desteği başlanması açısından hipotansiyon, gallop ritmi ve klinik bulgular ile EF korelasyonunun yapılabileceği yeni kriterlerin belirlenmesi gerekiyor olabilir.

COVID-19 olgularının klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede %64 oranında ateş yüksekliği, %35 öksürük, %16 rinore mevcut olup olguların %15'i asemptomatik olarak saptanmıştır (94). Bizim olgularımızda ise başvuru şikayetlerinde sırasıyla ateş yüksekliği (%82), öksürük (%65) ve dispne (%59) ön plandadır. Bunun nedeni aktif COVID-19 enfeksiyonu olgularımızın daha çok solunum bulgularına bağlı olarak izlenmesi olabilir. Klinik bulgularında ise MIS-C grubunda olduğu gibi taşikardi sıklıkta (%77) olup ateş yüksekliği ile ilişkilendirilebilir. Ral ve retraksiyon gibi solunum bulguları ise %65 oranında görülmüştür. Literatüre bakıldığında fontanel bombeliği ile başvuran bir tane olgu sunulmuştur (95). COVID-19 grubumuzda bir vakada fontanel bombeliği bulgusu vardı. COVID-19 pandemisi ile birlikte akut hastalık sırasında aseptik menenjit, pseudotümör serebri gibi nörolojik komplikasyonlar bildirilmeye başlanmıştır. Kliniğimizde de pandemi sırasında bu çalışmaya dahil olmayan hastalarımızda aseptik menenjit ve pseudotümör serebri görülen olgulara rastlanmıştır. Eski tip

koronavirüslerin de viral meningoensefalit etiyolojisinde yer alması nedeniyle bu bulgu COVID-19 hastalığı için şaşırtıcı değildir.

Hiperinflamatuvar tablo nedeniyle MIS-C grubunda tanı anındaki WBC, CRP, Prokalsitonin, IL-6, D-dimer, Fibrinojen ve Ferritin değerleri daha yüksek bulunmuştur. Erişkin COVID-19 olgularının N/L oranının prognostik etkisinin Jimeno ve ark. (96) tarafından değerlendirildiği bir gözlemsel çalışmada bu oranın COVID-19'un tanı ve tedavisi için sürekli izlemde faydalı olabileceği, kolayca ölçülebilir, kullanılabilir, uygun maliyetli ve güvenilir bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır. Buna istinaden ALS değerinin MIS-C olgularında daha düşük olması morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğuna işaret ediyor olabilir. İnflamatuvar belirteçlerden ESR değerinin başlangıçta yüksek olması yine hiperinflamasyonla ilişkili olabilir ancak IVIG tedavisi ile ESR yüksek kalabileceğinden takipte kullanılması uygun değildir (97). Negatif akut faz reaktanı albümin ve Platelet düşüklüğünün mevcut bulgularımızda anlamlı olmadığı saptanmıştır. Kardiyak etkilenme için bakılan Troponin T ve pro-BNP değerlerinin yükseliyor olması hiperinflamasyonun kardiyovasküler sistemi etkilediğine kanıt olarak sunulabilir. Hemogloblin ve kreatinin değerlerinin yaşa göre farklı olması ve örneklem azlığı nedeniyle sonuçlara etkisi göz ardı edilmiştir.

Akut semptomatik COVID-19 viral bir hastalık olması neticesinde görülen AST, ALT, GGT, CK, LDH değerlerinin yüksekliği beklenen bir bulgu olabilir. Son zamanlarda yayınlarda özellikle kısıtlamaların kaldırıldığı döneme denk geldiği belirtilen hepatit vakaları mevcuttur (98-100). Bir makalede bunun nedeni olarak daha önce SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve viral rezervuarlar taşıyan çocuklarda bağırsak trofizmi ile adenovirüs enfeksiyonunun bir sonucu olabileceği yönünde hipotezler ortaya atılmıştır (101).

Literatüre bakıldığında sEng ile ilgili çeşitli alanlarda çalışmalar mevcuttur (67-71,74,75). Çalışmamızda MIS-C olgularında tanı anından 6 aya kadar, COVID-19 olgularında ise tanı anından 3 aya kadar takipleri sürecinde bakılan sEng değerlerinin karşılaştırılmasına göre ortak zamanlarda yani başlangıç, 1 ve 3. aylardaki değerlerde başlangıç ve 1. ay değerlerinin istatistiksel anlamlı olması aktif COVID-19 enfeksiyonu ve ilişkili durumlarda biyobelirteç olarak sEng değerinin 1. aydan sonra

endotelyal hasarı göstermede ayırt edici özelliği olmadığını düşündürmektedir. Ya da patofizyolojide endotel hasarı akut tabloda olup izlemde geri dönüşlü bir bulgu gibi görünmektedir. Bu hipotezin desteklenmesi için doku düzeyinde patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Başlangıç sEng değerinin MIS-C grubunda daha yüksek olması bazalde endotelyal hasar olduğu yönünde bilgi veriyor olabilir. MIS-C grubunda ayrıca 5. gün bakılan değer aynı grupta bakılan diğer günlere göre anlamlı olabilecek bir pik yaptığı görülmektedir. Bu durum hiperinflamasyon gerilese bile ilk bir hafta içinde endotelyal hasarın bu tepe noktasından sonra yavaş yavaş gerilediğini, plato çizmeden 1. ayda gerilemeyi sürdürdüğü, 1. aydan sonra ise bazal seviyeye gelerek inflamasyona bağlı bu endotelyal hasarın gerilediğini yani hasar oluşsa bile bunun geri dönüşümlü olduğunu düşündürmektedir. Başvuru haftasında ilk kez sEng değeri yüksek görülen COVID-19 grubunda ise hiperinflamasyon cevabının olmadığı, endotelyal hasara sebep olacak komplikasyon olmadıkça endotelyal hasar bulgusunun olmadığı yorumu yapılabilir.

Tüm gruplar için farklı günlerde bakılan sEng değerine göre başlangıç değerinin pozitif prediktif değerinin %71, sensitivitesinin %59 ve spesifitesinin %86 olduğu görülmüş olup 22,78 ng/mL seviyesinden yüksek olması olguların endotelyal disfonksiyonuna dair özellikler taşıdığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Birinci ay değerinin pozitif prediktif değerinin %100, sensitivitesinin %73 ve spesifitesinin %100 olduğu görülmüş olup 23,79 ng/mL seviyesinden yüksek olması olguların endotelyal disfonksiyonuna dair özellikler taşıdığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu durumda başlangıçta bakılan sEng değeri endotelyal hasarı öngörebilir ancak, prognozu ve mortalite açısından tek başına yeterli olmayacaktır. Takibinde 1. aya kadar bakılan sEng düzeyinde düşüş olması prognozun iyiye gideceğini ve mortalitenin düşük olabileceğini öngörebilir yorumunu yapmak mümkündür.

VKİ SDS değerleri ile sEng düzeyleri arasında COVID-19 grubunda görülen negatif korelasyon klinik ile uyumsuz olduğu için göz ardı edilmiştir. Daha fazla olgunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

sEng düzeyi ile diğer laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda MIS-C grubunda başlangıç sEng düzeyi ile ANS değerindeki pozitif korelasyonun

hiperinflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak 5. gün yani endotelial hasarın en fazla olduğu düşünülen dönemde bu korelasyon görülmemektedir. Bunun sebebi olarak verilen IVIG, steroid gibi immünomodülatör tedavilerin inflamatuvar belirteçleri baskılaması öne sürülebilir. pro-BNP ile negatif yönde saptanan korelasyonun sebebi olarak sEng değerinin pik yapması söylenebilir. AST ile görülen pozitif korelasyonun klinik anlamı yoktur. Prokalsitonin değerinin 3. ayda yüksek olması beklenmemektedir, bu yüzden saptanan pozitif korelasyonun bir anlamı yoktur. Altıncı ayda görülen GGT ile negatif korelasyonun klinik anlamı yoktur.

COVID-19 grubunda ise sEng değeri ile diğer laboratuvar parametrelerini kıyasladığımızda başlangıç sEng ile WBC, ALS ve Platelet sayısı arasındaki korelasyon aktif enfeksiyona bağlı olabilir. Hiperinflamatuvar tablo olmaması, mevcut değerlerin genelde normal aralıkta seyretmesi nedeniyle Fibrinojen, Ferritin ve Amilaz değerleri ile görülen negatif korelasyonun klinik bir anlamı yoktur. Üçüncü ayda bakılan ANS, N/L oranı, Prokalsitonin ve AST değerleri ile görülen korelasyonun klinik anlamı yoktur.

MIS-C grubunda COVID-19 Total Antikoru ve IgM-A Antijenleri açısından sEng değerleri arasında korelasyon olmadığı görülmektedir. Buna göre virüse karşı verilen inflamatuvar yanıt, sonra gelişecek hiperinflamatuvar yanıt için fikir vermemektedir.

Astley ve ark. (102) tarafından sunulan olgu serisinde daha önce sağlıklı olan MIS-C olgularının takip verilerine göre miyokardiyal kan akımında bozulma, endotelial disfonksiyon ve düşük kardiyopulmoner kapasiteye sahip oldukları öne sürüldü. MIS-C olgularının başvurularında geleneksel ekokardiyografik değerlendirmede gerek EF düzeyi ile sEng düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması, gerekse “sistolik disfonksiyon”, “kapak yetmezliği” ve “tapering kaybı” gibi ekokardiyografik bulguların sEng değerinde fark yaratmıyor olması nedeniyle endotelial hasar olmaksızın kardiyak etkilenme olabileceği ve bunun Dilorenzo ve ark. (93) tarafından yapılan prospektif çalışmada gösterildiği üzere geri dönüşümlü olabileceği yorumu yapılabilir. Ayrıca inotrop desteği gerektiren olgularla diğerleri arasında sEng değerlerinin fark göstermiyor olması da MIS-C’lerde görülen kardiyak

disfonksiyona neden olan endotelial hasarın geçici olduğunu düşündürebilir. Başar ve ark. (103) tarafından yayınlanan bir makalede olguların takibinde benek izleme ekokardiyografisinin geleneksel ekokardiyografiye kıyasla subklinik miyokard hasarını saptama olasılığının daha yüksek olduğu doğrulanmıştır. Burada MIS-C'nin post-viral miyokardit olarak düşünüldüğü bazı literatür verileri göz önüne alınırsa (104), mekanizmada direkt miyokard hasarından ziyade inflamasyona bağlı ödem nedeniyle bulgu verdiği düşünülebilir. Bu yüzden EF değerinin düşmeden yetmezlik bulgularının görülmesi erken inotrop desteğine başlanmasına yol açıyor olabilir. Ancak tek merkezli bir çalışmada kardiyak tutulumun akut fazında uygun şekilde tedavi verilir ve desteklenirse prognozu etkilemediği yönünde yorum yapılmaktadır (105).

MIS-C grubunda pulse steroid tedavisinin sEng açısından fark göstermiyor olması tüm hastaların IVIG tedavisi alması nedeniyle immünomodülasyonun sağlanması ve pulse steroid etkisinin geri planda kalmasına bağlı olabilir, ancak pulse steroid alanlarda CRP, Prokalsitonin ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerde belirgin gerileme dikkat çekicidir. Diğer uygulanan tedavilerden düşük doz steroid tedavisinin fark yaratmadığı bulunmuştur ancak uzun vadede bu sonucun olduğunu söyleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Enoksaparin ve aspirin kullanım süreleri ile sEng düzeylerinde negatif korelasyon görülmesi profilaksilerin yararlı olduğu sonucuna ulaşmaktadır. Ancak endotelial hasarı önlemek veya komplikasyonları engellemek için gereken optimal kullanım süresi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, COVID-19 pandemisi ile birlikte yeni tanımlanan MIS-C, her ne kadar KH ile benzerlik gösterse de farklılıkları nedeniyle yeni bir araştırma konusu olmuştur. Hastalığın bu denli önemli olmasının altındaki nedenler, hasta profilinin genelde sağlıklı çocuklardan oluşması, inotrop desteği gerektirecek kadar ağır şok tablosuna ve komplikasyonlara yol açacak endotelial hasarlanmaya sebep olabilmesi olarak belirtilebilir. Çalışmamızda endotel hücrelerine spesifik olan sEng biyobelirtecinin diğer hastalık gruplarında kullanıldığı gibi vasküler inflamasyon açısından fikir verebileceğini ortaya koyduk. Ancak morbidite ve mortalite öngörüsü açısından MIS-C olguları için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut

immünomodulator, antikoagulan tedaviler dışında MIS-C yönetiminde sEng yeni çalışmaların hedefi olacaktır.



## 6. SONUÇLAR

1. Nisan 2021 - Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran 28 MIS-C, 17 akut semptomatik COVID-19 olgusu çalışmaya alınmıştır. Ekonomik ve zamansal kısıtlılık göz önünde bulundurularak dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alınmıştır. İki MIS-C olgusunun 3 aya kadar, 2 olgunun da 1 aya kadar takibi vardır. COVID-19 grubunda ise bir olgunun başlangıç ve 3. ay takibi mevcuttur. Örneklem kısıtlı olduğu için olgular çalışmaya dahil edilmiştir.
2. Çalışmaya alınan MIS-C'lerde %54 ve COVID-19'larda %53 oranında olmak üzere erkek hakimiyeti gözlenmektedir. MIS-C olgularının medyan tanı yaşı 110 (79-137) ay iken, COVID-19 olgularının ise 157 (16-187) ay olarak hesaplanmıştır. VKİ SDS ölçümlerine göre MIS-C'lerin %68'i normal; COVID-19'ların %47'si normal idi. Obezite komorbidite olarak sonuçları etkilememiştir.
3. COVID-19 olgularının daha çok Nisan (%24) ayında, muhtemelen kısıtlamaların azaltıldığı döneme denk gelen süreçte başvurdukları görülmüştür. MIS-C olgularının başvuru dönemleri ise Ocak (%18) ve Eylül (%18) aylarında saptanmıştır.
4. Olguların kliniğe yatırılarak izlem sürelerine bakıldığında MIS-C grubunda medyan değerin 7 (7-9), COVID-19'larda medyan takip süresi ise 7 (5-9) gündür.
5. Çocuklarda ev içi bulaş yolunun baskın olmadığı belirtilmesine rağmen bizim olgu grubumuzda en sık ev içi temas yoluyla enfeksiyon yayılımı izlenmiştir. MIS-C grubunun %46 oranında ev içi, %11 oranında dış ortamdan temas yolu ile, akut semptomatik COVID-19 olgularında ise temasın %47 oranında ev içi, %12 oranında dış ortamdan kaynaklandığı görülmüştür.
6. "Children's Minnesota MIS-C Klinik Rehberi"ne göre MIS-C grubumuzda %11 hafif, %21 orta, %68 ağır klinik, "COVID-19/SARS-CoV-2'li çocuklar için antiviral kullanımına ilişkin çok merkezli ilk kılavuz"a göre

değerlendirilen COVID-19 grubunun ise %24 hafif, %24 orta, %53 ağır klinik görülmüştür.

7. MIS-C'lerin daha hipotansiyona yatkın, COVID-19 grubunun ise solunum sıkıntısına yatkın oldukları düşünülmüştür.
8. MIS-C'ler için en sık başvuru şikayetleri ateş yüksekliği (%100), döküntü (%68), karın ağrısı (%64) görülmekte olup hipotansiyon ve gallop ritmi %21 oranında görülmüştür. %79 oranında mukozal hiperemi, %71 oranında konjonktivit, erkek MIS-C olgularında %25 oranında ödematöz skrotal tutulum olduğu kaydedildi. Bir olguda parmaklarda soyulma görüldü.
9. COVID-19'lar için en sık başvuru şikayetleri ateş yüksekliği (%82), öksürük (%65) ve dispne (%59) olmuştur. Taşikardi (%77), ral ve retraksiyon ise %65 oranında görülmektedir. Bir vakada fontanel bombeliği bulgusu vardı.
10. MIS-C tanısında laboratuvar tetkiklerinde N/L oranı tanı ve tedavi için sürekli izlemde faydalı olabileceği, kolayca ölçülebilir, kullanılabilir, uygun maliyetli ve güvenilir olması nedenleriyle kıymetlidir. Ayrıca IVIG tedavisi ile ESR yüksek kalabileceğinden takipte kullanılması uygun değildir
11. ALT, AST, GGT yüksekliği ile ilişkili olarak son zamanlarda kısıtlamaların kaldırılmasıyla arttırığı görülen hepatit vakaları daha kapsamlı araştırılmalıdır.
12. sEng değerinin başlangıç ve 1. ay değerlerinin istatistiksel anlamlı olması aktif COVID-19 enfeksiyonu ve ilişkili durumlarda biyobelirteç olarak 1. aya kadar endotelial hasarı göstermede ayırt edici özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir.
13. Başlangıç sEng değerinin MIS-C grubunda COVID-19 grubuna göre daha yüksek olması bazalde endotelial hasar olduğu yönünde bilgi veriyor olabilir. Ayrıca bu hastalıklarda görülen endotelial hasarının geri dönüşlü olduğu konusunda fikir vermektedir. Bunun için doku düzeyinde bu hipotezi destekleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

14. MIS-C grubunda 5. gün bakılan değerin aynı grupta bakılan diğer günlere göre anlamlı olabilecek bir pik yaptığı, bu durumun hiperinflamasyon gerilemesine rağmen ilk bir hafta içinde endotelyal hasarın bu tepe noktasından sonra yavaş yavaş gerilediğini, plato çizmeden 1. ayda gerilemeyi sürdürdüğü, 1. aydan sonra ise bazal seviyeye gelerek inflamasyona bağlı bu endotelyal hasarın gerilediğini yani hasar oluşa bile bunun geri dönüşümlü olduğunu düşünülmüştür.
15. Başvuru haftasında ilk kez sEng değeri, MIS-C grubuna göre daha düşük izlenen COVID-19 grubunda ise hiperinflamasyon cevabının olmadığı, endotelyal hasara sebep olacak komplikasyon olmadıkça endotelyal hasarın olmadığı yorumu yapılabilir.
16. Başlangıç sEng değerinin pozitif prediktif değerinin %71, sensitivitesinin %59 ve spesifitesinin %86 olduğu görülmüş olup 22,78 ng/mL seviyesinden yüksek olması; 1. ay değerinin pozitif prediktif değerinin %100, sensitivitesinin %73 ve spesifitesinin %100 olduğu görülmüş olup 23,79 ng/mL seviyesinden yüksek olması olguların endotelyal disfonksiyonuna dair özellikler taşıdığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu durumda başlangıçta bakılan sEng değeri endotelyal hasarı öngörebilir.
17. sEng biyobelirtecinin COVID-19 ilişkili durumlar ve MIS-C olgularında prognozu ile mortalite açısından bilgi verebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Kısıtlı imkanlarla yapılabilen çalışmamızda takip sürecinde 1. aya kadar bakılan sEng düzeyinde düşüş olması prognozun iyiye gideceğini ve mortalitenin düşük olabileceğini öngörebilir yorumunu yapmak mümkündür.
18. Çalışmamızda yoğun bakım ve servis takip süreleri, şiddet skorları ile bulunan ilişkileri anlamlı saptanmadı. Daha fazla olgunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.
19. MIS-C grubunda başlangıç sEng düzeyi ile ANS değerindeki pozitif korelasyonun hiperinflamasyon ile ilişkili olabileceği, muhtemelen IVIG ve

steroid gibi immünomodülatör tedavilerin inflamatuvar belirteçleri baskılaması nedeniyle sonraki ölçümlerde bu korelasyonun görülmemiştir.

20. Beşinci gün bakılan pro-BNP ile sEng arasında negatif yönde saptanan korelasyon tedavi yanıtı ile ilişkili olabilir.
21. COVID-19 grubunda ise sEng değeri ile WBC, ALS ve Platelet sayısı arasındaki korelasyon aktif enfeksiyona bağlı olabilir.
22. MIS-C grubunda COVID-19 Total Antikoru ve IgM-A Antijenleri açısından sEng değerleri arasında korelasyon olmadığı görülmektedir.
23. MIS-C olgularının başvurularında geleneksel ekokardiyografik değerlendirmede gerek EF düzeyi ile sEng düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması, gerekse “sistolik disfonksiyon”, “kapak yetmezliği” ve “tapering kaybı” gibi ekokardiyografik bulguların sEng değerinde fark yaratmıyor olması nedeniyle endotelial hasar olmaksızın kardiyak etkilenme olabileceği ve bu etkilenmenin geri dönüşümlü olabileceği yorumu yapılabilir. Ayrıca inotrop desteği gerektiren olgularla diğerleri arasında sEng değerlerinin fark göstermiyor olması da MIS-C’lerde görülen kardiyak disfonksiyona neden olan endotelial hasarın geçici olduğunu düşündürülebilir.
24. MIS-C’nin post-viral miyokardit olarak düşünüldüğü bazı literatür verileri göz önüne alındığında mekanizmada direkt miyokard hasarından ziyade inflamasyona bağlı ödem nedeniyle bulgular ortaya çıkıyor olabilir. Bu yüzden EF değerinin düşmeden yetmezlik bulgularının görülmesi erken inotrop desteğine başlanmasına yol açıyor olabilir.
25. MIS-C grubunda pulse steroid tedavisinin sEng açısından fark göstermiyor olması tüm hastaların IVIG tedavisi alması nedeniyle immünomodülasyonun sağlanması ve pulse steroid etkisinin geri planda kalmasına bağlı olabilir, ancak pulse steroid alanlarda CRP, Prokalsitonin ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerde belirgin gerileme dikkat çekicidir.

26. Düşük doz steroid tedavisinin fark yaratmadığı bulunmuştur ancak uzun vadede bu sonucun olduğunu söyleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Enoksaparin ve aspirin kullanım süreleri ile sEng düzeylerinde negatif korelasyon görülmesi profilaksilerin yararlı olduğu sonucuna ulaşmaktadır. Ancak endotelial hasarı önlemek veya komplikasyonları engellemek için gereken optimal kullanım süresi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635.
2. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
3. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed on May 01, 2020).
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418–23.
5. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91–8.
6. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660-694. doi:10.1128/CMR.00023-07
7. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020.
8. Zhang S-F, Tuo J-L, Huang X-B, Zhu X, Zhang D-M, Zhou K et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PloS One.* 2018;13(1):e0191789-e.
9. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23.
10. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450–2.
11. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol* 2016;3:237–61.
12. 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. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1547.

13. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):689. Epub 2020 Mar 25.
14. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C et al. Neurological Issues in Children with COVID-19, *Neuroscience Letters* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135567>
15. Rawat M. Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in newborns and infants-low risk of severe disease: Silver lining or dark cloud? *Am. J. Perinatol.* 2020.
16. Bunyavanich S,; Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020.
17. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607. Epub 2020 May 7.
18. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells* 2020, 9, 1583; doi:10.3390/cells9071583.
19. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771. Epub 2020 May 13.
20. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ* 2021;372:n385. doi: 10.1136/bmj.n385.
21. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383:347–58.
22. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–6.
23. Han MS, Choi EH, Chang SH, Lo Jin B, Lee EJ, Kim BN, et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr* 2020.
24. Rafferty MS, Burrows H, Joseph J, Leveille JP, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *2021 Journal of Infection and Public Health*, 14(4), 484–494. doi:10.1016/j.jiph.2021.01.00.
25. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. Overcoming COVID-19 Investigators, CDC COVID-19 Response Team. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334. Epub 2020 Jun 29.

26. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022, July 28. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
27. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669. Epub 2020 Jul 9.
28. T. Radia, N. Williams, P. Agrawal, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation, *Paediatric Respiratory Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>.
29. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701. Epub 2020 Aug 18.
30. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942.
31. 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. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. *JAMA*. 2020;324(3):259.
32. Pang J, Boshier FAT, Alders N, Dixon G, Breuer J. SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2020;146(6) Epub 2020 Sep 9.
33. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (Accessed on May 17, 2020).
34. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (Accessed on May 15, 2020).
35. Guidelines For Multi-System Inflammatory Syndrome In Children (Mis-C) Associated With Coronavirus 2019 (Covid-19). Authored by: Brian Jonat, MD MPH and Eva Cheung, MD 6/5/20.

36. Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, Binstadt BA, Friedman K, Hayward K, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. Vol. 74, No. 4, April 2022, pp 586–596 DOI:10.1002/art.42041.
37. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition. <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/>. Accessed 4 Apr 2018.
38. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Epub 2017 Mar 29.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Toxic shock syndrome (other than streptococcal) (TSS): 2011 case definition. Available at: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/toxic-shock-syndrome-2011/> (Accessed on February 11, 2022).
40. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4358-4369.
41. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Flippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):21-32.
42. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose BE, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087.
43. Children's Minnesota Suspected Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), Possibly Associated with COVID-19. Reviewer(s): Workgroup | Rev 1/22 | Exp 1/25. Available from: <https://www.childrensmn.org/Departments/infectioncontrol/pdf/mis-c-clinical-guideline.pdf>
44. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):323. Epub 2021 Mar 10.
45. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(1):34.

46. Shulman, S.T. Pediatric COVID-associated Multi-system Inflammatory Syndrome (PMIS). *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2020.
47. Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, et al. Calm in the midst of cytokine storm: A collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2019, 17, 7.
48. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institute of Health [Internet]. Last Updated: April 29, 2022 [cited July 27, 2022]. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
49. Ankola AA, Bradford VR, Newburger JW, Emani S, Dionne A, Friedman K, et al. Coagulation profiles and viscoelastic testing in multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(12):e29355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34532964>.
50. Weiss SL, Peters MJ, Agus MSD, Alhazzani W, Choong K, Flori HR, et al. Perspective of the Surviving Sepsis Campaign on the management of pediatric sepsis in the era of coronavirus disease 2019. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(11):e1031-e1037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32886460>.
51. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 133–41.
52. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(7):e29049. doi: 10.1002/pbc.29049.
53. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3099–3105. doi: 10.1111/jth.15073.
54. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *2005 Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 981–986.
55. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020; 14: 58–60.
56. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *2013 Antiviral Res.* 100, 446–454.

57. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020 Oct; 6(10): 1192–1198.
58. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 6 Ocak 2022, Ankara. Available from: [covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42283/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedavi06012022v1pdf.pdf](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42283/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedavi06012022v1pdf.pdf)
59. Capone CA, Misra N, Ganigara M, Epstein S, Rajan S, Acharya SS, et al. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* (2021) 148 (4): e2021050973. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-050973>
60. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Thrombosis and Hemostasis*, Volume 138, Number 2.
61. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb. Haemost.* 2020, 120, 998–1000.
62. Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: Preliminary data and possible explanations. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020, 8, 694–695.
63. Dove ML, Oster ME, Hashemi S, Slesnick TC. Cardiac Magnetic Resonance Findings after Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr.* 2022 Feb 28;S0022-3476(22)00170-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.049.
64. Li CG, Bethell H, Wilson PB, Bhatnagar D, Walker MG, Kumar S. The significance of CD105, TGFbeta and CD105/TGFbeta complexes in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;152:249-56.
65. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology* 1-14 the Author(s) 2020 Article reuse guidelines: [sagepub.com/journals-permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)  
DOI:10.1177/0003319720903586journals.sagepub.com/home/ang
66. Lee Y, Lee J, Nam SK, Hoon JY. S-endoglin expression is induced in hyperoxia and contributes to altered pulmonary angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia development. *Sci Rep.* 2020;10(1):3043. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59928-x>.

67. Kapur NK, Heffernan KS, Yunis AA, Parpos P, Kiernan MS, Sahasrabudhe NA et al. Usefulness of soluble endoglin as a noninvasive measure of left ventricular filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106:1770-6.
68. Park ES, Kim S, Yao DC, Savarraj JPJ, Choi HA, Chen PR, Kim E. Soluble Endoglin Stimulates Inflammatory and Angiogenic Responses in Microglia That Are Associated with Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb; 23(3): 1225.
69. Višek J, Bláha M, Bláha V, Láštíková M, Lánska M, Andrys C, et al. Monitoring of up to 15 years effects of lipoprotein apheresis on lipids, biomarkers of inflammation, and soluble endoglin in familial hypercholesterolemia patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16: 110.
70. Mariappan V, Adikari S, Shanmugam L, Easow JM, Pillai AB. Expression dynamics of vascular endothelial markers: endoglin and syndecan-1 in predicting dengue disease outcome. *Transl Res.* 2021 Jun;232:121-141.
71. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2020 Jun 30;9(7):1583.
72. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411.
73. Disorders associated with increased plasma levels of fibrin D-dimer. Uptodate.com Graphic 60881 Version 3.0
74. Emeksiz HC, Bideci A, Damar C, Derinkuyu B, Celik N, Doğer E, ve ark. Soluble Endoglin Level Increase Occurs Prior to Development of Subclinical Structural Vascular Alterations in Diabetic Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(3):313-320
75. Anik A, Celik E, Cevik O, Unuvar T, Anik A. The relation of serum endocan and soluble endoglin levels with metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(8): 1013–1018.
76. Saint-Raymond A, Hill S, Martines J, Bahl R, Fontaine O, Bero L. *Lancet*, The, 2010-07-24, Volume 376, Issue 9737, Pages 229-230, Copyright © 2010 Elsevier Ltd. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61134-8.
77. Fraser DD, Patterson EK, Daley M, Cepinskas G. Case Report: Inflammation and Endothelial Injury Profiling of COVID-19 Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Front Pediatr.* 2021 Apr 8;9:597926. doi:10.3389/fped.2021.597926.

78. Veraldi N, Vivès RR, Blanchard-Rohner G, L’Huillier AG, Wagner N, Rohr M et al. Endothelial glycocalyx degradation in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *Journal of Molecular Medicine* volume 100, pages735–746 (2022).
79. World Health Organization. Children Growth Standarts. July 28, 2022. Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>
80. T.C. Sağlık Bakanlığı Güncel Koronavirüs Tablosu. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html#>
81. Chen F, Tian Y, Zhang L, Shi Y. The role of children in household transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022 May 11;122:266-275. doi:10.1016/j.ijid.2022.05.016.
82. Kumar D, Rostad CA, Jaggi P, Nunez DSV, Prince C, Lu A, et al. Distinguishing immune activation and inflammatory signatures of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) versus hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *J Allergy Clin Immunol.* 2022 May;149(5):1592-1606.e16. doi:10.1016/j.jaci.2022.02.028.
83. Yuksel S, Demirkan NC, Comut E, Yilmaz M, Gurses D. Histopathological and Clinical Analysis of Skin Rashes in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 *Am J Dermatopathol.* 2022 Mar 1;44(3):183-189. doi:10.1097/DAD.0000000000002091.
84. Akçay N, Topkarcı Z, Menentoğlu ME, Oğur M, Sofuoğlu AI, Güvenç KB, et al. New dermatological findings of MIS-C: Can mucocutaneous involvement be associated with Severe Disease Course? *Australas J Dermatol.* 2022 May;63(2):228-234. doi: 10.1111/ajd.13819.
85. Jarvill T, Lauber P, Umaru S, Villalobos T, Yaeger SK. Challenges in Evaluating Pediatric Fever and Rash in the Era of COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cureus.* 2022 Jan 31;14(1):e21764. doi: 10.7759/cureus.21764.
86. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatr.* 2022 Mar;111(3):467-472. doi: 10.1111/apa.16178. Epub 2021 Dec 3.
87. Butters C, Abraham DR, Stander R, Facey-Thomas H, Abrahams D, Faleye A, et al. The clinical features and estimated incidence of MIS-C in Cape Town, South Africa. *BMC Pediatr.* 2022 May 2;22(1):241. doi: 10.1186/s12887-022-03308-z.
88. Khan HQ, Srinivas SM, Sanjeeva GN, Swamynathan S, Shivappa SK. Scrotal ulcers in an infant with multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pediatr Dermatol.* 2022 Jan;39(1):141-142. doi: 10.1111/pde.14871. Epub 2021 Dec 9.

89. Fan C, Li K, Ding Y, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. medRxiv preprint.
90. Cinni RG, Polat M, Seyrek H, Şahap KS, Öz FN, Tanır G. Acute Epididymitis Associated with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 57 (2021) 594–596. <https://doi.org/10.1111/jpc.15441>
91. Gkoutzourelas A, Bogdanos DP, Sakkas LI. Kawasaki Disease and COVID-19. *Mediterr J Rheumatol*. 2020 Sep 21;31(Suppl 2):268-274. doi: 10.31138/mjr.31.3.268. eCollection 2020 Sep.
92. Çiftel M, Ateş N, Yılmaz O. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. *European Journal of Pediatrics* (2022) 181:91–97. Doi: 10.1007/s00431-021-04136-6.pdf
93. Dilorenzo MP, Farooqi KM, Shah AM, Channing A, Harrington JK, Connors TJ, et al. Ventricular Function and Tissue Characterization By Cardiac MRI in Children Following Hospitalization for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Prospective Study. *Res Sq*. 2022 Jan 24;rs.3.rs-1254952. doi: 10.21203/rs.3.rs-1254952/v1.
94. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;55(10):2565-2575. doi: 10.1002/ppul.24991. Epub 2020 Aug 4.
95. Schiff J, Brennan C. Covid-19 presenting as a bulging fontanelle. *Am J Emerg Med*. 2021 May;43:81-82. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.062.
96. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, Lllana I, López-Escobar A. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021 Jan;51(1):e13404. doi: 10.1111/eci.13404. Epub 2020 Sep 25.
97. Salehzadeh F, Noshin A, Jahangiri S. IVIG Effects on Erythrocyte Sedimentation Rate in Children. *Int J Pediatr*. 2014;2014:981465. doi: 10.1155/2014/981465. Epub 2014 Jan 29.
98. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al.. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill*. 2022 Apr;27(15):2200318. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318.
99. Antala S, Diamond T, Kociolek LK, Shah AA, Chapin CA. Severe Hepatitis in Pediatric Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 May 1;74(5):631-635. doi:10.1097/MPG.0000000000003404.
100. Barreiro P. Unexplained hepatitis in children after lifting COVID-19 pandemic restrictions. *AIDS Rev*. 2022 Apr 27. doi: 10.24875/AIDSRev.M22000050. Online ahead of print.

101. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;7(7):594-595. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00166-2. Epub 2022 May 14.
102. Astley C, Pereira MFB, Lima MS, Buchpiguel CA, Carneiro CG, Sapienza MT, et al. In-depth cardiovascular and pulmonary assessments in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: A case series study. *Physiol Rep*. 2022 Mar;10(5):e15201. doi: 10.14814/phy2.15201.
103. Başar EZ, Usta E, Akgün G, Güngör HS, Sönmez HE, Babaoğlu K. Is strain echocardiography a more sensitive indicator of myocardial involvement in patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2?. *Cardiol Young*. 2022 Mar 24;1-11. doi: 10.1017/S1047951122000646.
104. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020 Dec 16;8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182. eCollection 2020.
105. Mannarino S, Raso I, Garbin M, Ghidoni E, Corti C, Goletto S, et al. Cardiac dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An Italian single-center study. *Ital J Pediatr*. 2022 Feb 8;48(1):25. doi: 10.1186/s13052-021-01189-z.