



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 İLE İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR
SENDROMDA FCGR2A GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra KÜÇÜK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Derya KARPUZ

MERSİN - 2023



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 İLE İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR
SENDROMDA FCGR2A GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra KÜÇÜK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Derya KARPUZ

Bu tez 2022-1-TP3-4672 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN - 2023

TEŐEKKÜR

Tez yazım sürecimde ve asistanlığım boyunca gösterdiği hoŐgörü, güler yüz ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Derya KARPUZ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerini bana öğreten tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bir teşekkürden daha fazlasını hak eden dost ve çalışma arkadaşlarım Dr. Fatmanur HİZMETÇİ, Dr. Fazilet ESEN, Dr. Tuba Ece ŐENOL, Dr. Seyhan SÜRMEİİ ve Dr. Mehmet İNALTEKİN'e

Tezimin yapımı sırasında çok emeği geçen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Derya DUMAN ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Proje desteği için Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Eğitim dönemimin daha kolay geçmesini sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi, destek ve güvenleri ile her zaman yanımda olan sevgili annem Yüksel KÜÇÜK, sevgili babam Bayram KÜÇÜK ve kardeŐim İlayda KÜÇÜK'e, asistanlık süresince ve tez yazma aşamasında sabırla desteğini esirgemeyen yol arkadaşım Fatih YEŐİLTEPE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra KÜÇÜK

Mersin, 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	5
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. COVID-19 Enfeksiyonu.....	11
2.1.1. Tarihçe	11
2.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji	12
2.1.3. Klinik bulgular ve tanı	14
2.1.4. Tedavi.....	18
2.1.5. Komplikasyonlar	19
2.1.6. Pediatrik COVID-19.....	19
2.2. Çocuklarda Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C).....	21
2.2.1. MIS-C tanımı ve epidemiyolojisi	21
2.2.2. Patofizyolojisi.....	22
2.2.3. Klinik Bulgular.....	22
2.2.4. Tanı Kriterleri.....	24
2.2.5. MIS-C tedavisi ve hasta yönetimi	25
2.3. FCGR2A Geninin Rolü	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Araştırma Tasarımı	31
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	31
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	31
3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Değişkenleri	32
3.5. Veri Toplama Yöntemi	33
3.6. Genetik Değerlendirme.....	33

3.6.1. DNA izolasyonu.....	33
3.6.2. Real-Time PCR Prensibi	34
3.7. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	35
3.7.1. Transtorasik Ekokardiyografi Yöntemi	36
3.8. Etik Konular ve İzinler	36
3.9. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. MIS-C Hastaları ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.....	38
4.2. Hastalık Şiddetine Göre MIS-C Hastalarının Karşılaştırılması	43
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	60
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	76
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	79
TABLolar DİZİNİ	80

ÖZET

Bu tez çalışmasının amacı Multisistem İnflamatuvar Sendrom (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - MIS-C) gelişen hastalarda FCGR2A rs1801274 gen polimorfizminin öneminin araştırılmasıdır.

Çalışma Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Kardiyoloji Kliniklerinde 01.10.2020- 01.04.2022 tarihleri arasında tanı ve tedavi alan 35 MIS-C hastası ve 36 sağlıklı çocuk ile yürütülmüştür. Katılımcıların demografik ve klinik özelliklerine ait veriler, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) bulguları ve FCGR2A rs1801274 açısından genetik değerlendirme sonuçları iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu karşılaştırma MIS-C hastalarında klinik ağırlığına göre hafif ve ağır hastalar arasında da yapılmıştır.

MIS-C hastalarında homozigot FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi daha fazla olmasına rağmen kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. MIS-C hastalarında sistolik ve diyastolik kan basıncı, hemoglobin, hematokrit değerleri daha düşük, ProBNP ve Troponin I ise anlamlı olarak yüksekti. Elektrokardiyografi (EKG) değerlendirmesinde, MIS-C hastalarında kalp hızı daha yüksekken, QTd daha düşüktü. EKO değerlendirmesinde ise, MIS-C hastalarında sol ventrikül enddiastolik diameter daha geniş iken, hem mitral E hem de mitral A velositelerinde azalma saptandı. Altı hastada sistolik, 8 hastada ise diyastolik disfonksiyon vardı. Ağır MIS-C hastaların yaş ortalaması hafif MIS-C ye göre anlamlı olarak yüksekti. Hafif ve ağır MIS-C hastaları FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi açısından benzer iken, ağır MIS-C hastalarında ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyonel kısalma değerleri anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç olarak, bu çalışma MIS-C gelişimi ile FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda MIS-C gelişimi ve hastalık ağırlığı ile FCGR2A rs1801274 genindeki farklılıklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamasına karşın bu ilişkinin

daha iyi gösterilebilmesi için örneklem sayısı artırılarak çok merkezli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multisistem İnflamatuar Sendrom, FCGR2A, Gen Polimorfizmi, Kardiyovasküler sistem



ABSTRACT

Investigation of FCGR2A Gene Polymorphism in COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome.

The aim of this thesis study is to investigate the significance of FCGR2A rs1801274 gene polymorphism in patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C).

The study was conducted at Mersin University Hospital's Pediatric Infectious Diseases and Pediatric Cardiology Clinics between October 1, 2020, and April 1, 2022 with 35 MIS-C patients and 36 healthy controls. Demographic and clinical data of the participants, as well as electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) findings, and genetic evaluation results for FCGR2A rs1801274, were compared between the two groups. Additionally, this comparison was conducted between mild and severe MIS-C patients based on clinical severity.

Although homozygous FCGR2A rs1801274 gene polymorphism was more common in MIS-C patients, it was not statistically significant when compared to controls. In MIS-C patients, systolic and diastolic blood pressure, hemoglobin, and hematocrit values were lower, while ProBNP and Troponin I were higher. In the electrocardiography (ECG) evaluation, MIS-C patients had a higher heart rate while having a lower QTd. In the echocardiography (ECHO) evaluation, MIS-C patients had a wider left ventricular end-diastolic diameter and a decrease in both mitral E and mitral A velocities. Systolic dysfunction was observed in six patients, and diastolic dysfunction in eight patients. The median age of severe MIS-C patients was significantly higher than that of mild MIS-C patients. While mild and severe MIS-C patients were similar in terms of FCGR2A rs1801274 gene polymorphism, severe MIS-C patients had significantly lower ejection fraction and fractional shortening values.

This is the first study to search the relationship between MIS-C development and FCGR2A rs1801274 gene polymorphism. Even if no statistical significant difference found between development and severity of MIS-C and FCGR2A rs1801274 gene polymorphism, multicenter studies with larger population are still needed to clarify this relationship.

Keywords: Multisystem Inflammatory Syndrome, Genetic Evaluation, FCGR2A, Gene Polymorphism, Cardiovascular system



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei bölgesinde bulunan Wuhan şehrinde 2019 yılı Aralık ayında etkeni bilinmeyen pnömoni vakaları rapor edilmiş, 7 Ocak 2020'de etkenin yeni bir koronavirüs olduğu Çinli bilim adamları tarafından saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından izole edilen yeni koronavirüs, Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ilişkili Koronavirüs-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 - SARS-CoV-2) ve neden olduğu klinik tablo Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease-2019 - COVID-19) olarak isimlendirilmiştir ^{1,2}.

Yetişkinlerde COVID-19'un klinik tablosu oldukça değişkenlik göstermektedir. Belirtisiz enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu enfeksiyon tablosuna, ileri yaş başta olmak üzere risk grubunda ise ağır solunum yetmezliği tablosuna neden olmaktadır ³⁻⁵. Yetişkin hastalardan farklı olarak çocuklarda nadir olarak COVID-19 tanısı konulduğu veya oldukça hafif semptomlar ile seyrettiği bildirilmiştir ^{6,7}. COVID-19 ile ilişkili olarak çocuklarda Kawasaki Hastalığı (KH) benzeri bir Multisistem İnflamatuvar Sendrom (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - MIS-C) tablosunun görüldüğü rapor edilmiştir. MIS-C bildirilen çocukların SARS-CoV-2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction - PCR) pozitifliği veya serolojik testler ile COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir ^{8,9}.

KH mukokütanöz lenf nodu sendromu olarak da bilinen çocukluk çağı vaskülitidir. Hastalık, 5 gün ve üzerinde süren ateş, konjonktivit, cilt döküntüleri, lenfadenopati, oral mukoza ve ekstremiteler lezyonları ile karakterize bir klinik tablodur ^{10,11}. Kesin etiolojisi bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlığı olan kişilerde adenovirüs, enterovirüs, rhinovirüs ve koronavirüs gibi solunum yolu virüslerinin tetiklediği inflamatuvar aktivasyon sonucunda oluşan bir hastalık olarak açıklanmaktadır ^{12,13}. Hastalık, Japonya, Çin, Kore ve Tayvan gibi Doğu Asya ülkelerinde daha sık görülmektedir. KH tanısı konulan çocukların büyük bir bölümü 5 yaş altında olan çocuklardır, genellikle intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine oldukça iyi yanıt alınmakta, sadece %10-20'sinde ek anti-inflamatuvar tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır ^{11, 14}.

Klasik KH ile karşılaştırıldığında, COVID-19'un neden olduğu MIS-C'nin 5 yaş ve üzeri çocuklarda daha sık görüldüğü rapor edilmiştir^{15,16}. COVID-19 ilişkili MIS-C; klasik KH belirtilerine ilave olarak gastrointestinal sistem (GİS) belirtilerinin, koagülopatinin ve şok tablosunun daha sık olduğu, genellikle IVIG tedavisine dirençli ve ilave immünsüpresif ilaç kullanımı gereken bir tablodur^{6,17,18}. COVID-19 pandemisi sürecinde MIS-C çocuklarda en önemli yaşamı tehdit eden morbidite olarak rapor edilmiştir¹⁴.

Çocuklarda COVID-19 ilişkili MIS-C tablosunun risk faktörleri tam olarak açıklanamamış ve pandemi sürecinde önemli bir araştırma konusunu oluşturmuştur. Diğer virüsler gibi SARS-CoV-2' de konak immün sistemi aktive edebilmektedir. Virüs spike proteinlerinin Toll Benzeri Reseptör (Toll Like Receptor - TLR) sinyal yollarını aktive ettiği, miyeloid hücre farklılaşmasına neden olduğu ve pro-inflamatuar sitokin üretimini artırdığı gösterilmiştir. TLR aktivasyonu ile Tip 1 interferon (IFN) yanıtları uyarılmakta ve antiviral sitokin cevabı oluşturulmaya çalışılmaktadır¹⁹⁻²². Yapılan çalışmalarda viral enfeksiyon kontrolünü amaçlayan bu immün yollarda oluşan gecikmiş aşırı immün aktivasyonun COVID-19 hastalarında Kawasaki benzeri hastalık tablosuna ve koagülopatiyeye neden olabildiği rapor edilmiştir^{23,24}.

KH Doğu Asya ülkelerinde sıklıkla bildirilirken; MIS-C, COVID-19 pandemisi sürecinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, İspanya ve İtalya gibi ülkelere daha sık bildirilmiştir¹⁴. Verdoni ve arkadaşları pandeminin İtalya'da pik yaptığı 2020 yılı Şubat ile Nisan dönemi arasında, yaş ortalaması 7,5 yıl olan toplam 10 çocukta Kawasaki benzeri hastalık tanısı koyduklarını, önceki 5 yıl ile karşılaştırdıklarında aylık insidansın 30 kat yüksek olduğunu belirtmiştir²⁵. Yukarıda ifade edilen klasik KH ile MIS-C'nin etkilediği yaş grubu ve klinik farklılıkları ile birlikte coğrafi dağılımdaki farklılıklar genetik faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu literatür bilgileri doğrultusunda, Kawasaki sendromuna yatkınlık yaptığı ve pro-inflamatuar sistemde görev aldığı bilinen FCGR2A rs1801274 gen polimorfizminin COVID-19 ile ilişkili çocuklarda MIS-C etiyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülmüş ve bu çalışmada MIS-C gelişen hastalarda FCGR2A rs1801274 gen polimorfizminin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 Enfeksiyonu

Koronavirüsler; yaklaşık 50 yıldır insanlarda hafif ve orta derecede solunum yolu enfeksiyonları nedeni olarak bilinmektedir. İnsanlarda 4 majör koronavirüs alt tipi (229E, HKU1, NL63 ve OC43) soğuk algınlığı belirti ve bulgularına neden olmaktadır ²⁶. Bununla birlikte 2002 yılında tespit edilen Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ilişkili Koronavirüs (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - SARS-CoV) ve 2012 yılında saptanan Orta Doğu Solunum Sendromu ilişkili Koronavirüs'ün (Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus - MERS CoV) toplumda ciddi akut solunum yetmezliği sendromuna neden olması ile birlikte bu iki etkenin nozokomiyal salgınlara da neden olduğunun anlaşılması koronavirüslere bakış açısını tamamı ile değiştirmiştir ⁸.

Sonradan SARS CoV-2 olarak adlandırılan, yeni bir koronavirüs 2019 yılı sonunda Çin'in Wuhan şehrinde akut solunum yetmezliği tablosu olan hastalarda izole edilmiştir. DSÖ tarafından yeni bir koronavirüs alt türünün neden olduğu enfeksiyon COVID-19 enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. COVID-19 enfeksiyonu epidemisi 30 Ocak 2020'de bir halk sağlığı acil durumu olarak deklare edilmiştir ²⁷.

2.1.1. Tarihçe

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesine içerisinde yer almakta yarasalar, develer ve misk kedileri gibi birçok memeli de solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir ^{28,29}.

İnsan koronavirüs (229E, HKU1, NL63 ve OC43 alt tipleri) enfeksiyonları genellikle asemptomatik seyretmekte, semptomatik kişilerde ise ateş, öksürük, hızlı nefes alıp verme ve GİS irritasyon belirtilerine neden olmaktadır ^{30,31}. Bununla birlikte yaşlılarda ve immünkompromize hastalarda ciddi pnömoni tablosuna, solunum yetmezliğine ve ölümlere neden olabilmektedir ³².

Günümüze kadar insan koronavirüslerinden farklı 3 yeni etken ile 3 farklı koronavirüs salgını görülmüştür. İlki, 2002 yılında ciddi akut solunum yetmezliği tablosu oluşturan SARS, ikincisi 2012 yılında benzer bir klinik tabloya neden olan MERS salgınlarıdır ^{28,33}. Sonuncu ise 2019 yılında bildirilen asemptomatik formdan, hafif hastalık tablosuna, ileri yaşta veya belirli alt hastalıkları olanlarda ağır solunum yetmezliği tablosuna neden olan COVID-19'dur ³⁴.

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılı sonunda başlayan epidemi 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ tarafından halk sağlığı acil durumu olarak tanımlanmıştır. 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından ortaya çıkan enfeksiyon yeni bir koronavirüs pandemisi olarak açıklanmıştır. İzole edilen yeni koronavirüs SARS-CoV-2 ve neden olduğu klinik tablo COVID-19 olarak isimlendirilmiştir ^{1,35}.

2.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji

Koronavirüsler, latince kökenli "corona" kelimesinin ifade ettiği şekilde, yüzeyinde "taç benzeri" çıkıntı şeklinde yapılar bulunan, zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli RNA virüsleridir ³⁴.

Koronavirüsler, coronaviridae ailesi içerisinde yer alan coronavirinae alt ailesi içerisinde yer alan virüslerdir. Alphacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus ve gammacoronavirusler, coronavirinae 4 alt türünü oluşturmaktadır. SARS-CoV-2'nin sekans analizleri bu virüsün betacoronavirüs alt grubu içerisinde yer almasını sağlamıştır ^{36,37}.

Koronavirüsler, yarasa, fare, ördek, köpek, kedi, at ve deve gibi çeşitli hayvanlarda bulunabilen ve yaşam döngüsünü bu hayvanlarda devam ettiren virüslerdir ^{38,39}. Yarasaların koronavirüslerin hem doğal rezervuarı hem de birçok farklı koronavirüsün primer taşıyıcıları olabileceği belirtilmektedir ⁴⁰.

İlk insan koronavirüsleri 1960' yıllarda tanımlanmıştır. Yaygın görülen 4 insan koronavirüs türü 229E, NL63, OC43 ve HKU1'dir ^{41,42}. Bununla birlikte öncesinde hayvanlarda enfeksiyon oluşturduğu bilinen bazı hayvan koronavirüsleri değişime uğrayarak insanlarda da enfeksiyon oluşturabilmektedir. Oluşan yeni orijinal suşlar tüm dünyayı etkileyecek pandemilere neden olabilmektedir. SARS-CoV, MERS-CoV ile birlikte son

pandemik etken olan SARS-CoV-2'nin insan-hayvan tür bariyerini kırarak insanlarda ciddi solunum yetmezliği tablolarına neden olduğu düşünülmektedir ^{43,44}.

COVID-19 hayvanlardan insanlara geçişinde yarasalar ile birlikte diğer bazı taşıyıcı hayvanların rol oynadığı düşünülmektedir. Yarasalardan özellikle Çin Wuhan şehri canlı hayvan marketinde yer alan çeşitli aracı hayvanlara, bu hayvanlardan da insanlara etkenin taşınmış olabileceği ifade edilmektedir (Şekil 1) ⁴⁵. Bir çalışmada bir memeli türü olan pangolin, SARS-CoV-2 için test edilmiş ve büyük bir bölümü pozitif saptanmıştır. Bu veriler yarasalar, pangolin veya diğer hayvanlar arasında rekombinasyon ile SARS-CoV-2'nin oluşmuş olabileceğini ve insanlara geçiş özelliği kazanmış olabileceğini desteklemektedir ⁴⁶.



Şekil 1. COVID-19 enfeksiyonunun insanlara zoonitik yayılımı ³⁴.

COVID-19 yayılımında özellikle hasta kişilerin öksürük hapşırımları ile etrafa saçılan solunum damlacıkları rol oynamaktadır ⁴⁷. Ayrıca SARS-CoV-2'nin kontamine olmuş cansız objelere temas ile veya dışkı ile bulaşabildiği gösterilmiştir ⁴⁸.

Pandemi sürecinde ciddi sayıda hasta takibinin yapıldığı hastaneler etkenin yayılımında önemli rol oynayan diğer bir alanı oluşturmaktadır ⁴⁹. Hastanelerde enfeksiyon kontrolüne yönelik çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Bu düzenlemeler arasında; hastaların izole edilmesi veya kohortlanması, solunum bulaş önlemleri ile birlikte temas bulaş önlemlerine riayet edilmesi, sık

kontamine olan yüzeylerin düzenli dezenfeksiyonu, el hijyeni ve sağlık çalışanlarının başta maske olmak üzere kişisel koruyucu ekipman kullanımı yer almaktadır ³⁴.

Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 pozitif anneden bebeğine intraüterin vertikal geçiş araştırılmış, pozitif saptanan 9 annenin bebeğinde SARS-CoV-2 PCR negatif bulunmuştur. Ayrıca anne sütü örnekleri, amniyon sıvısı ve cord kanı örnekleri test edilmiş ve negatif bulunmuştur ⁵⁰.

Pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonu herhangi bir etnik farklılık, cinsiyet ve özellikle yetişkin yaş grubunda yaş grubu farklılığı göstermeksizin tüm insanları etkilemiştir. Çocuklarda ise semptomatik enfeksiyon daha az bildirilmiş, ancak MIS-C gibi ciddi komplikasyonlar rapor edilmiştir ⁵¹.

COVID-19 enfeksiyonunun yaştan bağımsız olarak erkeklerde daha sık görülmesinde X kromozomu ve seks hormonlarının rolü olduğu, doğuştan ve adaptif immünitelerdeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir ^{51,52}.

2.1.3. Klinik bulgular ve tanı

COVID-19 enfeksiyonu klinik bulguları asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum enfeksiyonlarına ve ciddi pnömonilere kadar değişkenlik göstermektedir ⁴⁷.

Hastalarda herhangi bir semptom gelişimi olmadan PCR testi pozitifliği saptanabilmektedir. Bir derlemede hastaların %16'sının asemptomatik olduğu ve bu oranın %6 ile %41 arasında değiştiği bildirilmiştir ⁵³. Ayrıca enfekte olan hastaların %40'ında kaynağın asemptomatik kişiler olduğu gösterilmiştir ⁵¹.

Çocuklarda ve genç yetişkinlerde enfeksiyon asemptomatik veya hafif klinik bulgularla seyretmektedir. Bu kişilerin mevsimsel koronavirüs enfeksiyonuna daha sık maruz kalmaları, bunun sonucunda nazal epitelyal Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) reseptör azalması ve inflamatuvar sitokin yanıtın daha zayıf bir şekilde oluşması hafif klinik tablodan sorumlu tutulmaktadır ⁵¹.

Semptomatik hastalarda inkübasyon sürecini 1-3 gün devam eden pre-sempomatik evre, sonrasında 2-4 hafta kadar devam eden semptomatik evre takip etmektedir. Post-sempomatik veya iyileşme süreci ise yaklaşık 2-8 hafta kadar sürebilmektedir ⁵¹. Ağır vakalarda ise doğal güçlü immünitenin tetiklemiş olduğu sitokin fırtınası; doku hasarına, semptomların hızlı bir şekilde kötüleşmesine, akut solunum yetmezliği sendromu, septik şok, refrakter metabolik asidoz, koagülopati ve multi organ yetmezliği tabloları gelişmesine yol açmaktadır. Klinik durumun kötüleşmesi genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 7-14 gün içerisinde gerçekleşmektedir ^{54,55}.

Semptomatik COVID-19 klinik sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonu klinik sınıflaması ⁵¹

Vaka Türü	Klinik Özellikler
1.Hafif vaka	Hafif klinik bulgular, akciğer radyografisinde bulgu yok
2.Orta şiddet	Ateş ve solunum semptomları ile birlikte akciğer radyografisi bulguları
3.Ağır vaka	<p>a) Yetişkin hastalar</p> <p>i. Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solunum güclüğü (solunum sayısı ≥ 30/dk) • Dinlenme durumunda düşük O₂ satürasyonu ($\leq 93\%$) • PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg <p>ii. ve 24-48 saat içerisinde akciğer radyografisinde $>50\%$ lezyon artışı</p> <p>b) Pediatrik hastalar</p> <p>i. Aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Takipne • Dinlenme durumunda düşük O₂ satürasyonu ($\leq 92\%$) • Zor nefes alıp verme, siyanoz, aralıklı apne • Letarji ve konvülzyon • Beslenme güclüğü ve dehidratasyon
4.Kritik hasta	Solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon gereksinimi Şok Yoğun bakım ünitesi takibi gerektiren diğer organ yetmezlikleri

COVID-19 enfeksiyonu extra pulmoner bulguların daha çok ağır klinik tablo gelişen hastalarda görüldüğü ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir³¹. Tablo 2’de COVID-19 en sık görülen ekstra-pulmoner bulgular özetlenmiştir.

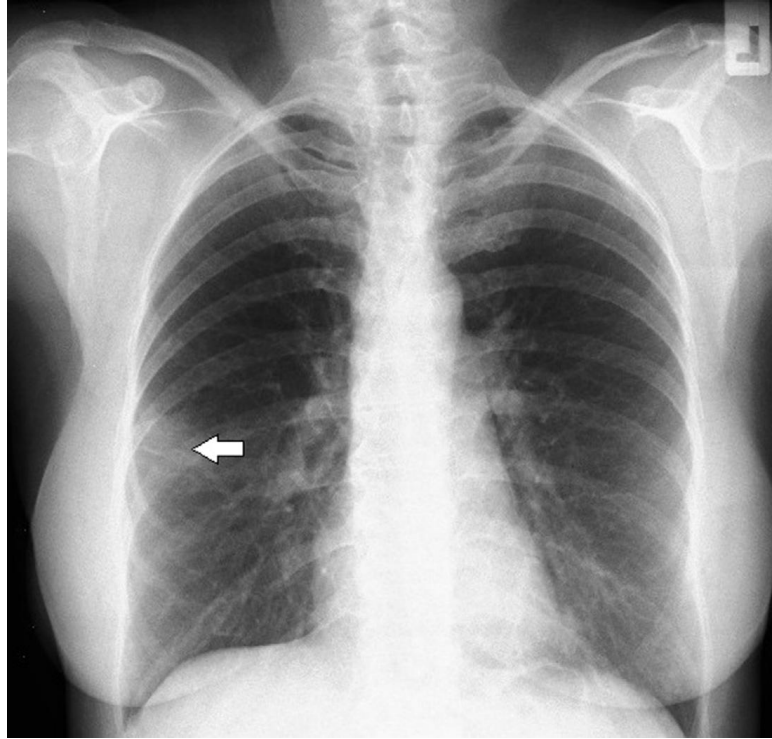
Tablo 2. COVID 19 enfeksiyonunun ekstrapulmoner bulguları⁵¹.

Organ/Sistem	Klinik tablo	Görülme sıklığı
Kardiyovasküler	Kalp yetmezliği, kardiyojenik şok	%8
	Aritmi	%14
	Myokardit	%12,5
	Venöz tromboz	%22,7
Renal	Akut böbrek hasarı	%7,5-11
	Elektrolit bozukluğu	%12,5
	Proteinüri	%57,2
Gastrointestinal	Anoreksi	%26
	Bulantı/kusma	%10-26
	Diyare	%10-33
Hepatobilier	Karaciğer enzim yükseklikleri (ALT ve AST) yüksekliği, serum albüminde azalma)	%34
Endokrinolojik	İnsülin üretiminde bozulma, hiperglisemi diyabetik ketoasidoz	%6,4
Nörolojik	SSS bulguları (başağrısı, ensefalopati, iskemik strok, intraserebral kanama v.b) Periferik sinir sistemi bulguları (koku kaybı, tat kaybı, Gullian Barre)	
Oftalmolojik	Konjonktivit	%0,8-31
Dermatolojik	Eritem	%44
	Ürtiker	%16
	Veziküler lezyonlar	%13
	Prurit	%44
Sistemik bulgular	COVID-19 Kawasaki benzeri hastalık	-
	Hiperinflamasyon ve ekstrapulmoner organ disfonksiyonları * MIS-A * MIS-C	2/100.000

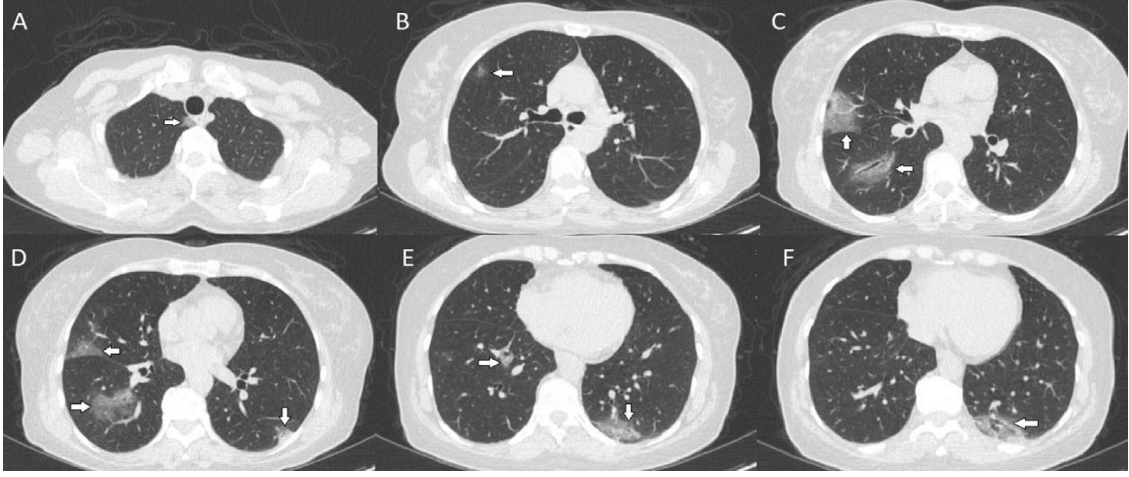
ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz

COVID-19 enfeksiyonu tanısında yaygın olarak viral genomun moleküler yöntemlerle gösterilmesi veya antijen testleri kullanılmaktadır. Antijen testlerinin duyarlılığının moleküler testlerden daha düşük olduğu ve negatif sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Moleküler testlerin ise duyarlılığının % 95 ve üzerinde olduğu ve erken dönemde tanıya olanak sağladığı bildirilmektedir. Virüs izolasyonu için biyogüvenlik düzeyi 3 gerekmesi viral kültürü sınırlamaktadır ⁵⁶.

Tanı ve hasta yönetimi sürecinde çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bu testler hem hastalık ciddiyetini belirlemek hem de akciğer ve diğer organ tutulumlarını göstermek için uygulanmaktadır ⁴⁷. COVID-19 enfeksiyonu orta ve daha ağır hastalık tablosu olan kişilerde öncelikle akciğer tutulumu ile seyretmektedir. Bu nedenle direk grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi yöntemlere başvurulmaktadır ⁵⁶. Hastalığa ait direk grafide buzlu cam görünümü Şekil 2'de ve BT'de bazı bulgular Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 2.SARS-CoV-2 için PCR pozitif bir hastada sağ akciğer orta zonda buzlu cam görünümü ⁵¹.



Şekil 3. SARS-CoV-2 için PCR pozitif bir hastada BT görüntüsü. Alt – orta zonlarda belirgin yamalı buzlu cam manzarası görünümü (A-E), vasküler genişleme (C) ve halo bulgusu (F) görülmektedir⁵¹.

Bu hastalarda karaciğer hasarını göstermek için AST, ALT, bilirubin ve albümün, renal etkilenim için kreatinin, kan üre nitrojeni ve elektrolitlere, proteinüri ve hematüri varlığına bakılmaktadır. Doku hasarını göstermek için laktat dehidrogenaz (LDH) sıklıkla değerlendirilen bir diğer serum markırıdır²⁷. C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, eritrosit sedimentason hızı (ESH), amiloid A gibi çeşitli sitokinler hastalık ciddiyetini belirlemede kullanılan testlerdir. Kardiyak ekilenim için kreatin kinaz, troponin T, troponin I, miyoglobin, B tipi natüretik peptit düzeylerinde artış araştırılmaktadır³⁴.

2.1.4. Tedavi

COVID-19 enfeksiyonu için çeşitli antiviral ajanlar tedavi amacı ile hastalarda kullanılmıştır. Ancak güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak ispat edilmiş, ağır hastalık tablolarına ilerlemeyi önleyen, ağır veya kritik hastalarda mortaliteyi azaltan antiviral tedavi hala araştırılmaktadır^{57,58}. Bu kapsamda genellikle invitro virüs replikasyonunu baskıladığı gösterilmiş favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar tedavi amacı ile kullanılmıştır⁵⁷. Pandeminin sonraki dönemlerinde Remdesevir, Favipravir, Molnupiravir ve Paxlovid enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanıma sunulmuş tedavi alternatifleri olarak karşımıza çıkmaktadır^{57,59,60}. Diğer birçok viral enfeksiyonda

ve daha önceki yıllarda salgına neden olan koronavirüs etkenlerinden (SARS ve MERS) elde ettiğimiz bilgiler tedavinin mümkün olduğunca hastalığın erken fazlarında başlanması gerektiğini belirtmektedir ^{57,61}.

Hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gereken ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda steroid kullanımı ile ölüm riskinin azaltılabildiği gösterilmiştir. Tromboembolik komplikasyonların önlenmesinde profilaktik dozda antikoagülan kullanımı önerilmiştir. Uygun destek tedavilerine rağmen oksijen ihtiyacı artan ve klinik kötüleşme tespit edilen hastalarda interlökin 6 antagonistleri gibi ilaçlar steroidlerle kombine kullanılmıştır ⁵¹.

2.1.5. Komplikasyonlar

COVID-19 pandemi sürecinde özellikle ileri yaştaki ve ko-morbit hastalıkları olan kişilerde enfeksiyonun ağır seyrettiği ve en sık olarak ağır solunum yetmezliği olmak üzere çeşitli klinik tablolar ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS), kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri, sepsis ve septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok, metabolik asidoz, koagülasyon bozuklukları, akut böbrek hasarı ve çoklu organ yetmezlik tabloları risk faktörleri olan hastalarda en sık bildirilen komplikasyonlardır ⁶². COVID-19 hastalarında immün sistemin güçlü yanıtı ile oluşan sitokin fırtınasının birçok ağır klinik tablodan sorumlu olduğu ifade edilmiştir ⁶³. Bu hastalarda öncelikle akciğerde ağır hasar gerçekleşmekte, ağır pnömoni ve ARDS tabloları oluşmaktadır ⁶⁴. Arteriyel ve venöz tromboz koagülasyon sisteminin aktivasyonuna, intra-alveolar ve sistemik fibrin ağları sonucunda solunum semptomlarının daha da ağırlaşmasına yol açmaktadır ⁶⁵.

2.1.6. Pediatrik COVID-19

COVID-19 enfeksiyonu çocuklarda tipik olarak herhangi bir semptomla neden olmaksızın veya hafif semptomlar ile seyretmektedir. Bununla birlikte ağır hastalık tablosu ve mortalitenin bildirildiği çalışmalarda literatürde yer almaktadır. 44672 konfirme edilmiş vakanın sadece %0,9'unun ve %1,2'sinin sırası ile 0-10 yaş ve 10-19 yaş arası çocuklardan oluştuğu rapor edilmiştir.

ABD'de yapılan bir çalışmada da tüm vakaların %7,3'ünün pediatrik hastalar olduğu rapor edilmiş, çocuklarda yaygın olarak test yapılmaması nedeni ile gerçek insidansın tam olarak bilinmediği vurgulanmıştır⁵¹.

Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu en sık görülen semptomları ateş, öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı ve baş ağrısıdır. Ağır klinik tablolarda ise göğüs ağrısı, nefes almada güçlük, karın ağrısı, kusma ve ishal bildirilmiştir. Bebeklerde tipik olarak ateş görülmekte solunum semptomları daha nadir olarak bildirilmektedir⁶⁶.

Yetişkin hastalarda olduğu gibi koku kaybı ve tat alma duyusunda kayıp pediatrik hastalarda da rapor edilmiş, sıklığının ise yetişkin hastalardan daha az oranda olduğu belirtilmiştir. Bu semptomlar genellikle 11 yaş ve üzeri çocuklarda görülmektedir^{51,66}.

Obezite gibi komorbiditesi olan çocuklarda hastalık ağır seyreder. Ağır hastalık tablosu olan çocukların %5'inden daha azında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip gerekmektedir. Çocuklarda yaş ile ağır hastalık tablosu ters bir ilişki gösterir. Bir yaş ve altında ağır veya kritik hastalık tablosu oranı %10,6 iken 16-17 yaş olan çocuklarda %3 olarak bildirilmiştir^{51,66}.

CRP, prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6), ferritin ve D-Dimer düzeylerinde artış ciddi hastalık tablosu ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur. Yetişkin hastalar ile karşılaştırıldığında venöz tromboz çocuk hasta grubunda daha az oranda bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada hospitalize edilen çocuk hastaların %2'sinde venöz tromboz rapor edilmiştir⁶⁶. Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 yaş ve üzerindeki çocuk hastalarda ağır hastalık tablosu ile birlikte oksijen ihtiyacında artış olması durumunda remdesivir kullanımı önerilmiştir. Hastanede yatırılarak izlenmesine karar verilen COVID-19 ile enfekte çocuk hastalarda, high flow oksijen, non-invaziv ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon veya Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (Extracorporeal Membrane Oxygenation – ECMO) tedavileri gereksinimi olması durumunda deksametazon tedavisi yine önerilmiştir⁶⁷.

Hastanede yatırılarak izlenen çocuklarda ciddi D-Dimer yüksekliği veya venöz tromboz risk faktörlerinin olması durumlarında profilaktik antikoagülan kullanımı tavsiye edilmiştir ^{51,66}.

Çocuk yaş grubunda vaka fatalite oranının yaklaşık olarak 100.000'de 5 olduğu ve özellikle 5 yaş ve üzeri çocuklarda artış gösterdiği belirtilmektedir. Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da erkek cinsiyette mortalite riski hafifçe daha yüksektir ^{51,66}.

2.2. Çocuklarda Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C)

COVID-19 pandemi sürecinde çocuklarda ciddi inflamatuvar belirtilerin görüldüğü yeni bir klinik tablo rapor edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren veya maruziyet öyküsü olan çocuklar ciddi inflamatuvar belirtiler ile sağlık kurumlarına başvurmuştur. İlk olarak Birleşik Krallıktan vakalar bildirilmiş, sonrasında diğer Avrupa ülkelerinden ve ABD'nden vaka bildirimleri yapılmıştır. Hastalıkları Önleme ve Kontrolü Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention-CDC) bu yeni klinik tabloyu MIS-C olarak tanımlamıştır. Bu tablonun KH'nın birçok klinik belirtisini paylaştığı vurgulanarak hekimler için tanıda güçlüğe neden olabildiği vurgulanmıştır ^{25,68}.

2.2.1. MIS-C tanımı ve epidemiyolojisi

Pediyatrik hasta grubunda SARS-CoV-2 ilişkili MIS-C insidansının 10.000'de 3 civarında olduğu ve hafif bir şekilde erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. MIS-C medyan yaşı 7-10 yıl olarak bildirilmekte, %20 vakada komorbitelerin eşlik ettiği ve en sık olarak obezitenin görüldüğü rapor edilmektedir ^{51,66}.

Geniş çevreler tarafından kabul gören MIS-C tanımlamalarından biri CDC tarafından yapılan tanımlamadır.

MIS-C tanımı; 21 yaşından küçük ateş, inflamasyon laboratuvar bulguları, hastanede izlem gerektirecek ciddi hastalık tablosu, çoklu organ (iki

veya daha fazla) tutulumları olan (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, GİS, dermatolojik veya nörolojik), VE

- Klinik tabloyu açıklayacak başka bir nedenin gösterilemediği, VE
- Yeni veya geçirilmiş SARS-CoV-2 PCR pozitifliği, veya antijen testi pozitifliği, veya semptomların başlaması öncesi 4 hafta içerisinde şüpheli veya kanıtlanmış COVID-19 hastasına maruziyet

olarak yapılmaktadır ⁶⁹.

Çocuklarda MIS-C kliniği genellikle COVID-19 enfeksiyonu sonrası 2 - 6 hafta içerisinde oluşur. MIS-C'nin ateş, GİS belirtileri (bulantı, kusma, ishal), dermatolojik veya mukokutanöz (polimorf raş, konjonktival hiperemi, eritematöz mukoz membran) belirtiler ve kardiyovasküler semptomlar ile seyreden COVID-19 olgularında görüldüğü, solunum, nörolojik veya kas iskelet sistemi semptomları ile seyredenlerde daha nadir olarak geliştiği belirtilmektedir ^{51,66}.

2.2.2. Patofizyolojisi

Yetişkin hastalarda ciddi COVID-19 enfeksiyonunun aşırı proinflamatuvar sitokin cevabı ve stokin fırtınası ile ilişkili olduğu ve buna bağlı çoklu organ yetmezlik tabloları geliştiği bilinmektedir ⁷⁰. Çocuklarda ise MIS-C oluşumu sürecinde rol oynayan immün sistemdeki disregülasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. MIS-C gelişim zamanı ile COVID-19 enfeksiyonu arasında belirli bir sürenin olması, MIS-C tanısı konulan çocukların SARS CoV-2 pozitif saptanması bu tablonun post infeksiyöz bir durum olduğunu desteklemektedir ^{71,72}. Tümör Nekroz Faktörü (TNF) alfa, IL-1b, IL-6, IFN-alfa gibi hiperinflamasyon markırlarındaki artış bu klinik tablonun oluşmasında kontrolsüz bir sitokin fırtınasının rol oynadığını düşündürmektedir ⁷⁰.

2.2.3. Klinik Bulgular

MIS-C yukarıda da ifade edildiği gibi 21 yaş ve altı çocuklarda gelişen ve hastanede yatırılarak izlenmesini gerektiren klinik bir tablodur. Bu çocuklarda,

ateş, ciddi inflamasyonun laboratuvar bulguları ile birlikte 2 veya daha fazla organ disfonksiyonu bulguları görülmektedir^{69,73}.

MIS-C klinik bulguları oldukça çeşitlilik göstermekte ve birçok bulguları ile KH ile benzerlik göstermektedir. MIS-C saptanan çocuklar ateş, non-pürülan konjonktivit, polimorf raş, oral mukozal değişiklikler, ekstremitte şişlikleri, karın ağrısı, kusma ve diyare semptomları ile başvurmaktadır⁷⁴. Bu çocuklar da GIS semptomları oldukça sık görülmekte bu özelliği ile KH ve toksik şok sendromu'ndan ayırım yapılabilmektedir⁷¹. Solunum güçlüğü yetişkinlerden farklı olarak MIS-C düşünülen çocuklarda sık görülen bir bulgu olarak rapor edilmemektedir^{72,75}.

MIS-C tanısı konulan çocuklarda en sık görülen bulgular ve gelişen komplikasyonlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. MIS-C klinik belirtileri, bulguları ve komplikasyonları⁷⁴.

Belirti ve bulgular	Komplikasyonlar
- Ateş	- Miyokardit
- Baş ağrısı veya mental durum değişikliği	- Koroner arter anevrizması
- Konjonktivit	- Hipotansiyon ve hipoperfüzyon
- Oral mukoza değişiklikleri	- Serözit
- Boğaz ağrısı	- ARDS ve solunum yetmezliği
- Öksürük	- Akut böbrek hasarı
- Karın ağrısı	- Hepatik yetmezlik
- Bulantı veya ishal	
- Raş	
- Lenfadenit	
- Ekstremitte şişlikleri	

MIS-C kliniği olan hastaların yaklaşık %44-79'unun YBÜ'nde takip edildiği şok, miyokardit, kardiyak fonksiyonlarda azalma ve koroner arter

dilatasyonu gibi kardiyovasküler komplikasyonlar nedeni ile vazopressör veya vazoaktif ilaç kullanılması gerektiği bildirilmektedir ^{51,66}.

MIS-C ile izlenen çocuklarının %6,5'inde venöz tromboz geliştiği, 12 yaş ve üzeri çocukların en sık görülen grubu oluşturduğu belirtilmiştir. Hastanede yatırılarak izlenen MIS-C gelişen çocukların yaklaşık %2'sinin kaybedildiği rapor edilmiştir. Ağır hastalık tablosu veya kötü sonuçlar ile ilişkili risk faktörleri; > 5 yaş, komorbidite varlığı, karın ağrısı veya nefes darlığı nedeni ile başvurma, troponin, B tip natriüretik peptid (BNP), D-dimer, CRP, ferritin artışı ile trombosit ve lenfosit sayısında azalma olarak bildirilmiştir ^{51,66}.

2.2.4. Tanı Kriterleri

MIS-C tanısı klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile yapılabilmektedir. MIS-C hafif klinik bulgulardan çoklu organ yetmezliği tablolarına kadar değişen bir semptom çeşitliliğine sahiptir. MIS-C tanısı konulan çocukların büyük bir kısmında serum inflamatuvar marker pozitiflikleri söz konusudur. CRP, prokalsitonin, ESH, D-dimer, LDH ve ferritin yüksekliği en sık görülen inflamatuvar belirteçlerdir. Ayrıca beyaz küre artışı ile birlikte lenfopeni, trombositopeni, troponin ve BNP gibi kardiyak enzimlerde yükseklik görülmektedir ^{71,72}.

KH tanısı konulan çocuklarda ise genellikle lenfositoz, trombositoz ve anemi görülmekte kardiyak enzimlerde daha düşük düzeyde yükselmeler saptanmaktadır. Hem MIS-C'de hem de KH'da transaminaz yüksekliği, CRP, ESH ve D-Dimer yüksekliği ortak laboratuvar bulgular olarak bildirilmektedir ^{72,76}. MIS-C ile KH klinik ve laboratuvar farklılıkları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. MIS-C ve KH ayırıcı tanısında önemi olan klinik ve laboratuvar bulguları ⁷⁷.

Özellik	MIS-C	Kawasaki hastalığı
Yaş	Herhangi bir yaş	Genellikle <5
Demografik özellik	Siyah ırkta ve hispaniklerde artmış insidans	Doğu Asya'da artmış insidans
Beyaz küre	Lenfopeni	Lenfositoz
Platelet	Trombositopeni	Trombositoz
CRP	Yüksek (>100 mg/dL)	Yüksek (Genelde <100 mg/dL)
Troponin	Artmış	Genellikle normal
B natriüretik peptid	Artmış	Genellikle normal

2.2.5. MIS-C tedavisi ve hasta yönetimi

MIS-C tedavisinin amaçları sistemik inflamasyonu baskılamak, organ fonksiyonlarını düzeltmek ve şok semptomlarını iyileştirmek olarak özetlenebilir. Optimal tedavi başarısı için erken tanı ve hızlı bir şekilde hastaların tedaviye yönlendirilmesi ve yönetimi önem arz etmektedir ⁷⁴.

Birçok merkezde MIS-C şüphesiyle başvuran hastalar için bir izlem algoritması oluşturulmuştur. Bu algoritmalar içerisinde 3 gün ve daha üzerinde ateş öyküsü olan, MIS-C veya KH düşündürecek belirtileri bulunan çocuklarda inflamatuvar ve kardiyak markırlar ilk etapta istenmektedir. Bu ilk değerlendirme testlerinde anormal bulgu olan çocuklarda ESH, ferritin, troponin, fibrinojen ve daha ileri koagülasyon markırları gibi testlere geçilmektedir ⁷⁴.

MIS-C tanısı için tanıda kullanılan laboratuvar testlerinde belirlenmiş bir kesim değeri bulunmamakta, genellikle bu testlerdeki yükselme veya düşme anlamlı kabul edilmektedir. Bununla birlikte detaylı fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve epidemiyolojik risk faktörleri birlikte yorumlanarak tedavi planlaması yapılmaktadır ^{66,74}.

MIS-C tanısını doğrulamak için mutlaka ayırıcı tanı yapmak ve kliniği açıklayabilecek diğer nedenleri dışlamak için gerekli tanısal süreçler yürütülmelidir. Bakteriyel enfeksiyonlar veya sepsis tablosu için gerekli kültürler alınmalı ve negatif olduğu gösterilmelidir. Adenovirüs, enterovirüs, Ebstein-Barr Virüs, HHV-6 gibi solunum yolu virüslerini yönelik tanısal testler yapılabilir ⁷⁴.

Şok veya multiorgan yetmezlik tablosu ile başvuran çocuklarda, sıvı tedavisine direnç varlığında vazopressörler sıklıkla kullanılmaktadır. Şok tablosunda veya sepsis kriterlerini karşılayacak bir tabloda başvuran çocuklara ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır ^{71,78}.

Kardiyak fonksiyonlarda bozukluk düşünülen çocuklar; hasta başı ultrason veya ekokardiyografi ile değerlendirilmeli mutlaka ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri ölçülmelidir. Hastaların sıvı açığı tedavi edilmeli, gereken durumlarda inotropik ajanlar ve daha ağır hastalarda mekanik ventilasyon veya ECMO desteği gibi tedaviler uygulanmalıdır ⁷⁴.

KH'na benzer şekilde inflamatuvar cevabı baskılamak için IVIG tedavisi MIS-C tedavisinde ilk seçenек tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır ^{77,79}. IVIG antiinflamatuvar etki ile IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamaktadır. IVIG tedavisi ile MIS-C tanısı konulan çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme ve hastalık şiddetinde azalma bildirilmiştir ^{79,80}.

Kortikosteroidlerin potent antiinflamatuvar etkileri ile sitokin cevabı baskıladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte steroidler immün cevabı azaltmakta ve viral replikasyonu arttırabilmektedir ^{81,82}.

Metilprednizolon MIS-C tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. IVIG monoterapisi ile karşılaştırıldığında metilprednizolon ile kombine edilen IVIG tedavisi kardiyak fonksiyonlarda düzeltmede ve YBÜ'nde kalış süresini azaltmada daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Şok ve end-organ hasarı olan

MIS-C düşünölen çocuklarda glukokortikoidlerin IVIG tedavisi ile birlikte kullanımı önerilmektedir ^{77,83}.

Kardiyak tutulum bulguları olan MIS-C hastalarında aspirin genellikle başlanmaktadır⁷⁷. Ventriköler disfonksiyon veya büyük koroner arter anevrizması olan MIS-C'li çocuklarda terapötik dozda antikoagölan kullanımı önerilmektedir ⁷⁵.

Anakinra ve tosilizumab gibi proinflamatuvar sitokin inhibitörlerinin MIS-C tedavisinde yararı olduğu bildirilmektedir. Anakinra tedavisi ilk seçenek tedavilere yanıt vermeyen veya kortikostroid kullanımının kontrendike olduğu hastalarda ciddi inflamasyon varlığında kullanımı önerilmektedir ^{77,84}.

2.3. FCGR2A Geninin Rolü

Kawasaki Hastalığı genellikle Asya ölkelerinde çoğunlukla küçük çocuklarda (<5 yaş) saptanan, sıklıkla koroner arterlerin etkilendiği bir orta damar vaskülit tablosu olarak bildirilmektedir ⁸⁵.

KH tanısı için 5 gün ve daha uzun yüksek ateş ile birlikte aşğıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının bulunması ile konulmaktadır ⁸⁶;

- Konjonktivit
- Boyun bölgesinde lenfadenopati
- Eritemli döküntü
- Kuru, kırmızı çatlamış dudaklar
- Oral mukoza değişikliği
- Ekstremitte değişiklikleri
- El ve avuç içlerinde eritem ve ödem

KH ile MIS-C patogeneğinde doğuştan immün cevap yanıtında benzerlikler bildirilmekle birlikte, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinde farklılıklar olduğu rapor edilmektedir ⁸. MIS-C genellikle okul çağı ve sonrası dönemdeki çocukları etkilemektedir. KH sıklıkla Asya ölkelerinden bildirilirken, MIS-C ise özellikle Afrika ve Hispanik ırklarda daha sık olmak üzere tüm etnik kökenden

çocuklar arasında görülebilmektedir ^{77,87,88}. Farklı etnik kökenlerdeki sıklıklarının farklı olması nedeni ile MIS-C ve KH'nın genetik yatkınlığının farklı olabileceği düşünülmektedir.

Doğuştan veya adaptif immünite ilişkili olan birçok gen KH genetik duyarlılığını belirlemek için araştırılmıştır. Bu genler içerisinde en çok araştırılanlar FCGR2A, CASP3, CD40, CD40L, BLK, HLADQB1, HLA-DQB2, ITPKC, ORAI1, MMP3, MMP12, COPB2, ERAP1, IGHV'dir ⁸⁹.

FCGR2A fagositik hücrelerde bulunan ve antijen-antikor kompleksinin fagositik uzaklaştırılmasında görev alan bir hücre yüzey reseptör proteinini kodlamaktadır ⁹⁰. Spesifik bir varyant KH'da ağır hastalık tablosu ve IVIG tedavisine yanıt ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir ⁹¹. FCGR2A lokuslarının IVIG tedavisine direncin ve KH'nın patogenezinin açıklanmasına yardımcı olabileceği tartışılmaktadır ^{89,92}.

KH ile ilişkili duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tanısal test bulunmamakta tanı sadece klinik semptomlar ile konulmaktadır ⁸⁵. Bu durum klinik bulgularda hatırı sayılır bir çeşitliliğinin ve farklı ciddiyette klinik tabloların hastalarda bildirilmesine yol açmaktadır. Sim ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada KH'ndaki klinik çeşitlilikte, KH ile en çok ilişkilendirilmiş BLK ve FCGR2A genlerindeki varyantlarının rolü araştırılmıştır ⁹³. Bu çalışmada FCGR2A'nın istatistiksel anlamlı olarak KH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşın etkisini değerlendirmek için yapılan alt analizde 5 yaş ve üzeri hastalarda FCGR2A ile KH arasında ilişki gösterilememiş, en özgül ilişki 1 yaşında küçük erkek hastalarda saptanmıştır.

Ferdosian ve arkadaşlarının KH'na yatkınlıkta FCGR2A gen polimorfizminin etkisini araştırdıkları bir meta analiz çalışmasında, yayınlanmış toplam 9 çalışma sonuçları irdelenmiş ve FCGR2A polimorfizminin artmış KH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ⁹⁴. Lin ve arkadaşları tarafından yürütülen 1709 KH ve 3207 kontrol grubu hastanın dahil edildiği benzer bir meta analiz çalışmasında da FCGR2A gen polimorfizmi artmış KH riski ile ilişkili bulunmuştur ⁹⁵. Her iki çalışmanın alt analizlerinde FCGR2A gen polimorfizminin Asyalılarda anlamlı artmış KH riski ile ilişkili olduğu, aynı ilişkinin beyaz ırkta gösterilemediği belirtilmiştir.

Genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmaları ile hastalık patogenezine ilişkin kritik bilgiler elde edilmeye çalışılmaktadır. Bu kapsamda yürütülen bir çalışmada FCGR2A varyantının kodladığı antikor reseptörüne bağlanma afinitesini değiştirdiği gösterilmiştir ⁹⁶. Bu genetik varyantlar birçok immün hücrede eksprese edilen immünglobulin bağlanma bölgelerini etkilemekte ve bazı otoimmün hastalıklara yatkınlıktan sorumlu tutulmaktadır ⁹⁷.

FCGR2A tek nükleotid polimorfizmin aminoasit dağılımında değişikliğe neden olarak IgG'ye düşük bağlanma afinitesine neden olduğu gösterilmiştir ⁹⁸. IgG'nin intestinal inflamasyon ve ülseratif kolit patogenezinde rolü olabileceği ifade edilmektedir ⁹⁶. Oluşan komensal-IgG immün komplekslerin, bağırsakta yerleşik FcγR eksprese eden makrofajları devreye sokarak, NLRP3- ve reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlı IL-1β ve nötrofilleri toplayan kemokin üretimini indüklediği ve bu süreçlerin FCGR2A genotipi tarafından modüle edildiği bildirilmiştir ⁹⁹. Ülseratif kolit hastalarından alınan biyopsi örneklerinde artmış FCGR2A gen ekspresyonunun tedaviye dirençli hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ^{100,101}.

IgG hücresele reseptörler (FcγR; Fc-gamma receptors) adaptif ve innate immün sistem ile ilişkili birçok immün efektör fonksiyonları başlatabilir. İnsanlarda 6 klasik FcγR olduğu bilinmekte ve FCGR2A'nın bu reseptörleri modüle eden genlerden olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak FCGR2A varyasyonlarının oto-immün, oto-inflamatuvar, infeksiyon hastalıkları patogenezinde ve kanser immünoterapi etkinliğinde rolü olabileceği tartışılmaktadır ¹⁰².

KH ile birlikte çocukluk dönemi ITP (idiyopatik trombositopenik purpura), Guillain Barre sendromu, SLE (sistemik lupus eritematozis), meningokokkal sepsis ve hipogamaglobulinemik hastalarda gelişen anafilaksi FCGR2A polimorfizminin araştırıldığı klinik tablolardan bazılarını oluşturur ¹⁰²⁻¹⁰⁷.

FCGR2A genetik varyantının IgG ve CRP bağlanma kapasitesinde azalma ile birlikte opsonize edilen yapıların fagositozunda azalmaya neden olarak malarya riskini artırdığı bir çalışmada gösterilmiştir ¹⁰⁸.

KH ile bazı genlerde ilişki gösterilmekle birlikte MIS-C sıklığı ile ilişkili bir gen saptanmamıştır ¹⁴. Bazı genler ile COVID-19 enfeksiyonu şiddeti arasında ilişkili olabileceği yapılan çalışmalar ile araştırılmıştır ¹⁰⁹. Bu alışmalarda TLR7 delesyonu veya mutasyonu ile COVID-19 enfeksiyonu ciddiyeti arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir ¹¹⁰.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Tasarımı

Bu tez çalışması, genetik değerlendirme de içeren gözlemsel türde tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Hastalar, Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıklarında MIS-C tanısı konulup takip edilen hastalardan seçildi. Kontrol grubu ise Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran çocuklardan oluşturuldu.

Araştırmaya alınan çocukların verileri 01.05.2022 - 01.10.2022 tarihleri arasında toplandı, sonrasında genetik değerlendirme ve verilerin analizi yapıldı ve araştırma raporu yazıldı.

3.3. Araştırmanın Örnekleme

Arşiv kayıtlarına göre dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 36 MIS-C hastası çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna 1:1 oranını sağlayacak şekilde 36 sağlıklı çocuk alındı. Hasta grubundan (MIS-C hastası) 1 çocuk çalışmadan çıkarıldı, kontrol grubundaki tüm çocuklar ise çalışmayı tamamladı.

Hasta grubunun dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. 01.10.2020 - 01.04.2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Kardiyoloji kliniklerinde MIS-C tanısı ile takip edilmek,

2. 1 ay - 18 yaş arasında olmak

3. Hastane Bilgi Sistemi kayıtlarında iletişim için telefon numarası kayıtlı olmak.

Kontrol grubunun dahil edilme kriterleri ise;

1. 01.05.2022 - 01.08.2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji kliniğine göğüs ağrısı ve/veya çarpıntı şikayeti ile gelen ve yapılan tetkikler sonucunda sağlıklı olduğu gösterilen çocuklar,

2. 1 ay - 18 yaş arasında olan hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip olan çocuklar kontrol grubu olarak alındı.

Hasta grubunda telefonla iletişim kurulduğunda, hastaneye gelmeyi kabul etmeyen çocuklar ile hem vaka hem de kontrol grubunda Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu/Yazılı Rıza Formunu imzalamayıp çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya alınmadı.

3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Değişkenleri

Çalışmada araştırmaya alınan çocukların demografik ve klinik özellikleri başvurusundaki dosyaları incelenerek kaydedilmiştir.

Bu demografik özellikler, yaş, cinsiyet ve yatışı içermektedir. Klinik özellikler ise; hikayesinde kardiyovasküler sistem patolojisi olup olmadığını, yatış süresini (sadece hasta grubu için), MIS-C hafif/ağır geçirme durumunu (sadece hasta grubu için), IVIG tedavisi alıp almadığını (sadece hasta grubu için), FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmini, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncını (DKB), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), Pro B-Tip Natriuretik Peptid (proBNP), troponin I, D-Dimer (sadece hasta grubu için) düzeylerini, elektrokardiyografi (EKG) bulgularını (kalp hızı, PR, QRS, QT, QTc, QTd) ve Ekokardiyografi (EKO) bulgularını (IVSd, LVEDD, IVSs, EF, FS, mitral E, mitral A, mitral E/A oranı) içermektedir.

Ek olarak MIS-C hastaları belirlenen kriterlere göre hafif ve şiddetli form olarak alt gruplara ayrıldı ¹¹¹. Klinik gidişi daha ciddi olan bazı hastalar, kardiyak fonksiyonların baskınlığı ve şiddetine, kardiyak enzim düzeylerine, BNP

değerlerine, eşlik eden hipotansiyona, aritmilere ve kardiyovasküler olmayan gastrointestinal sistem tutulumuna göre ağır formda değerlendirildi^{73,112}.

Çalışmanın birincil sonuç değişkenleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması yapılan FCGR2A rs1801274 gen paternidir.

3.5. Veri Toplama Yöntemi

Hasta grubuna hastane bilgi sisteminde kayıtlı telefon numaraları üzerinden ulaşıldı ve hastaların anne veya babasına telefon görüşmesi sırasında çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi.

Hasta grubu olarak belirlenen ve hastaneye gelmeyi kabul eden ebeveynler çocukları ile birlikte Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğinde kendilerine verilen randevu günü ve saatinde kabul edildi.

Ebeveynler ve çocuklardan gerekli onamlar alındıktan sonra, hasta grubunun ve Mersin Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran kontrol grubunu oluşturan çocukların öncelikle demografik ve klinik özelliklerine ait verileri kayıt edildi.

Sonrasında genetik değerlendirme için çocuklardan 2-3 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri buzdolabında +4 derecede genetik analize kadar saklandı. Kan örnekleri soğuk zincir koşullarında Balcalı Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarına götürüldü ve FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi çalışıldı.

3.6. Genetik Değerlendirme

Genetik değerlendirme basamakları; DNA izolasyonu, Real-Time PCR aşaması ve allellerin ayrıştırılıp analiz edilmesinden oluşmaktadır.

3.6.1. DNA izolasyonu

Toplamda, 35 hasta ve 36 kontrol olmak üzere 71 hastanın periferik kan örneğinden QIASymphony DSP DNA Mini Kit kullanılarak, otomatik DNA

izolasyon cihazı olan QIA Symphony ile genomik DNA (gDNA) izolasyonları gerçekleştirildi. İzolasyon sonrası kalite kontrol için Qubit 4.0 Fluorometer ile DNA konsantrasyon ölçümleri yapıldı.

3.6.2. Real-Time PCR Prensipleri

Prensip olarak, reaksiyon sırasında floresan işaretli prob ve boyalar kullanılarak nükleik asit çoğalmasıyla eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalin ölçülmesiyle kantitatif sonuç veren bu yöntemde ilgili DNA bölgelerine yönelik dizayn problemleri ve primerler kullanılmıştır. Bu yöntem Taq DNA polimerazın 5'-3' ekzonükleaz aktivitesini baz almakta olup, 5' ve 3' uçlarından florokrom boya ile işaretli reporter ve quencer problemleri PCR basamaklarında tek sarmal hale getirilen hedef molekül üzerinde, primerlerin bağlanma bölgesinin arasında kalan yere bağlanmaktadır. Quencer boya, reporter boyanın ışımmasını baskılamakla birlikte aynı zamanda da probun primer gibi davranarak uzamasına engel olmaktadır. Prob-hedef bağlanması sonucu başlatılan Taq DNA polimeraz aracılığıyla elongasyon aşaması probun bağlandığı yere geldiğinde prob 5' ucundan ayrılarak (reporter florokrom, quencer florokromdan ayrılır) inhibisyon ortadan kalkar ve floresan ışımaya RT-PCR dedektör sistemi tarafından algılanır.

3.6.3. Çalışılan Mutasyonlar

FCGR2A geninde p.H167R (c.538A>G) (rs1801274) polimorfizmi çalışıldı.

3.6.4. Kullanılan Materyaller

HOT FIREPol® DNA Polimeraz, Probe qPCR Mix Plus (ROX) solüsyon ve TaqMan® Özel SNP Genotipleme Test kiti kullanıldı.

3.6.5. Test prosedürü

Her örnek için uygun bir tüpe HOT FIREPol® Probe qPCR Mix Plus (ROX) 5x kitinden 4 µl probe miks, TaqMan® Özel SNP Genotipleme Test kitinden 1 µl primer miks ve 11 µl su karıştırılarak bir master miks elde edildi.

Master miks nazikçe pipetaj yapılarak karıştırıldıktan sonra her örneğin başlangıç konsantrasyonu 10 ng/μl, başlangıç hacmi 20 μl olacak şekilde DNA'lar dilüe edildi.

Her örnek için, 96'lık plate kullanılarak her kuyucuğa 16 μl master miks aktarıldı ve her kuyucuğa sırasıyla 4 μl dilüe hasta DNA'sı eklendi. Sonrasında optik kapaklar kapatılıp ve test çalıştırıldı.

3.6.6. PCR Programı

PCR çalışması Tablo 5'teki programa uygun şekilde, Bio-Rad CFX96 Real Time PCR sisteminde yürütüldü.

Tablo 5. PCR Çalışma Programı

Aşama	Sıcaklık	Süre	Döngü
DNA Polimeraz aktivasyon aşaması	95°C	12 dk	1 döngü
Denatürasyon aşaması	95°C	20 sn	40 döngü
Primer bağlanması ve uzama aşaması	60°C	1 dk	

PCR işlemi bittikten sonra, sonuçlar wild ve polimorfizm tipi açısından analiz edildi.

3.7. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastalar EKO ile değerlendirilirken sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03" ve DSÖ kardiyotoksisite sınıflaması kullanıldı. Sol ventrikül EF değerinin %57'den ve/veya Kısalma Fraksiyonu (KF) değerinin %28'den düşük olması sistolik disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. Erken doluş velositesi (E), geç doluş velositesi (A) oranı E/A değerinin ikiden büyük veya birden küçük olması diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanmıştır ^{113,114}.

3.7.1. Transtorasik Ekokardiyografi Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar işlem öncesi 10 dakika dinlendirildikten sonra 3 ve 6 MHz'lik transduserler kullanılarak sırt üstü ya da sol yan yatar pozisyonda transtorasik EKO cihazı (Vivid E9 Pro Ultrasound System, GE Medical Systems, Canada) ile değerlendirildi. Hastalara ve kontrol grubuna parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk, kısa eksen, subkostal ve suprasternal çalışmalar yapıldı. Sol ventrikül EF Simpson Metodu kullanılarak hesaplandı.

Diyastolik fonksiyonlar için PW Doppler EKO incelemesinde, örneklem hacmi mitral kapak uç kısmına yerleştirilerek apikal dört boşluk görüntüde mitral kapağa ait diyastolik doluş hızından ölçüldü. Erken doluş velositesi (E), geç doluş velositesi (A) ve E/A oranı hesaplandı. E/A oranı <1 ya da E/A oranı >2 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi.

Tüm ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu (ASE) ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği'nin (European Association of Cardiovascular Imaging - EACVI) güncel rehberleri doğrultusunda değerlendirildi ¹⁵.

3.8. Etik Konular ve İzinler

Araştırmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılarak, 20/04/2022 tarihli ve 2022/280 sayılı etik kurul oluru alındı. Bilgilendirme sonrası, daveti kabul edip kliniğe gelen ebeveynlerden yazılı onam, 5 yaş altı çocuklardan sözlü onam ve 5 yaş üstü çocuklardan hem sözlü hem yazılı onam alındı.

Araştırmaya dahil edilen katılımcılara ait veriler araştırmanın bilimsel amaçları dışında kullanılmamıştır. Araştırmanın tasarım, planlama, uygulama ve raporlama aşamalarının tümünde İyi Klinik Uygulamalara ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun hareket edilmiştir.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verilerinin istatistiksel analizi SPSS versiyon 23 istatistik yazılı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma uymayan sürekli sayısal değişkenlerin ve kesikli sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin sunulmasında Ortanca ve %25-%75 çeyreklikler arası dağılım (ÇAD) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin sunumunda sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare Testi ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. İki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan, 35'i hasta ve 36'sı kontrol grubunda olacak şekilde toplam 71 katılımcının verileri analize dâhil edildi.

Bulgular iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde MIS-C hastaları ve kontrol grubu demografik, klinik, laboratuvar, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırıldı. İkinci bölüm ise aynı özellikler hastalık şiddetine göre (hafif/ağır) MIS-C hastalarının kendi içerisinde karşılaştırılması sonucu elde edilen bulguları içermektedir.

4.1. MIS-C Hastaları ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına göre katılımcıların demografik özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur. Çalışmaya alınan 71 katılımcının yaş ortancası 11 yıl, ve bu çocukların 25'i (%35,2) kız iken 46'sı (%64,8) erkekti. MIS-C hastaları ve kontroller yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma gruplarına göre hastaların demografik özellikleri

Özellik	Çalışma Grupları		Tüm Hastalar (n=71)	p
	MIS-C (n=35)	Kontrol (n=36)		
Yaş (yıl), Ortanca (ÇAD)	10,0 (6,0-12,0)	12,0 (7,0-14,0)	11,0 (6,0-14,0)	0,119 ^a
Cinsiyet, n (%)				
Kız	12 (34,3)	13 (36,1)	25 (35,2)	0,872 ^b
Erkek	23 (65,7)	23 (63,9)	46 (64,8)	

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, ÇAD: %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım.

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

^bPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.

Çalışma gruplarına göre katılımcıların genetik ve klinik özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur. Tüm çocukların 15'i (%21,1) FCGR2A rs1801274 geni açısından normal, 31'i (%43,7) heterozigot ve 25'i (%35,2) homozigot olarak bulundu. MIS-C tanısı alan hastalar ve kontrol grubu arasında FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın, MIS-C hastalarının 22'sinde (%62,9) bir kardiyovasküler sistem patolojisi saptandı. Ayrıca MIS-C hastalarının SKB ortancası 107 mmHg ve diyastolik kan basıncı ortancası 68 mmHg iken, kontrol grubunun SKB ortancası 115 mmHg ve diyastolik kan basıncı ortancası 72 mmHg olarak bulundu. Gruplar arasında hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı açısından saptanan bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, p=0,001 ve p=0,021) (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma gruplarına göre hastaların genetik ve klinik özellikleri

Özellik	Çalışma Grupları		Tüm Hastalar (n=71)	p
	MIS-C (n=35)	Kontrol (n=36)		
FCGR2A rs1801274 polimorfizmi, n (%)				
Normal	8 (22,9)	7 (19,4)	15 (21,1)	0,099 ^a
Heterozigot	11 (31,4)	20 (55,6)	31 (43,7)	
Homozigot	16 (45,7)	9 (25,0)	25 (35,2)	
Kardiyovasküler sistem patolojisi, n (%)				
Yok	13 (37,1)	36 (100,0)	49 (69,0)	<0,001 ^a
Var	22 (62,9)	0 (0,0)	22 (31,0)	
SKB (mmHg), Ortanca (ÇAD)	107,0 (96,0-111,0)	115,0 (107,8-120,0)	110,0 (100,0-118,0)	0,001 ^b
DKB (mmHg), Ortanca (ÇAD)	68,0 (58,0-72,0)	72,0 (62,8-78,0)	70,0 (60,0-75,0)	0,021 ^b

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı.

^aPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.

^bMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Çalışma gruplarına göre katılımcıların laboratuvar sonuçları Tablo 8’de sunulmuştur. MIS-C hastalarının Hb düzeyi ortancası 11,2 g/dL ve Htc ortancası %31 iken, kontrol grubunun Hb düzeyi ortancası 12,3 g/dL ve Htc ortancası %36 olarak bulundu. Gruplar arasında hem Hb hem de Htc düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla, $p=0,001$ ve $p<0,001$). Bununla beraber, MIS-C hastalarının ProBNP düzeyi ortancası 1790 pg/mL ve Troponin I düzeyi ortancası 19 ng/mL iken, kontrol grubunun ProBNP düzeyi ortancası 107,5 pg/mL ve Troponin I düzeyi ortancası 2,5 ng/mL olarak normal sınırlarda saptandı. (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma gruplarına göre hastaların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar parametresi	Çalışma Grupları		Tüm Hastalar (n=71)	p
	MIS-C (n=35)	Kontrol (n=36)		
Hb (g/dL), Ortanca (ÇAD)	11,2 (10,2-11,8)	12,3 (11,0-14,0)	11,5 (10,8-12,8)	0,001^a
Htc (%), Ortanca (ÇAD)	31,0 (29,0-34,0)	36,0 (33,0-41,5)	34,0 (31,0-37,0)	<0,001^a
ProBNP (pg/mL), Ortanca (ÇAD)	1790,0 (197,0- 15439,0)	107,5 (71,0-178,5)	180,0 (100,0- 1790,0)	<0,001^a
Troponin I (ng/mL), Ortanca (ÇAD)	19,0 (3,0-47,0)	2,5 (1,0-8,3)	4,0 (2,0-23,0)	<0,001^a

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, ProBNP: Pro b-type natriuretic peptide.

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Çalışma gruplarına göre hastaların EKG sonuçları Tablo 9’da sunulmuştur. MIS-C hastalarının kalp hızı ortancası 100/dakika, kontrol grubunun ise 83/dakikadır. Gruplar arasında kalp hızı açısından saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Buna karşın, PR, QRS, QT ve QTc değerleri MIS-C hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzer bulundu. Tüm hastaların PR ortancası 120 msn, QRS ortancası 80 msn, QT ortancası 350 msn ve QTC ortancası 410 msn olarak saptandı. Ancak, MIS-C hastalarının QTd değeri ortancası 69 msn iken, kontrol grubunun QTd değeri

ortancası 130 msn olarak bulundu. Ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma gruplarına göre hastaların EKG sonuçları

EKG parametresi	Çalışma Grupları		Tüm Hastalar (n=71)	p
	MIS-C (n=35)	Kontrol (n=36)		
Kalp hızı (atım/dk), Ortanca (ÇAD)	100,0 (81,0-135,0)	83,0 (68,8-92,5)	88,0 (78,0-100,0)	<0,001^a
PR (msn), Ortanca (ÇAD)	110,0 (99,0-138,0)	120,0 (100,0-127,5)	120,0 (100,0-135,0)	0,342 ^a
QRS (msn), Ortanca (ÇAD)	80,0 (80,0-96,0)	82,5 (80,0-100,0)	80,0 (80,0-100,0)	0,184 ^a
QT (msn), Ortanca (ÇAD)	350,0 (340,0-367,0)	350,0 (350,0-387,5)	350,0 (350,0-380,0)	0,282 ^a
QTc (msn), Ortanca (ÇAD)	420,0 (400,0-440,0)	405,0 (390,0-430,0)	410,0 (390,0-440,0)	0,143 ^a
QTd (msn), Ortanca (ÇAD)	69,0 (47,5-110,0)	130,0 (105,0-140,0)	97,5 (50,8-127,5)	0,014^a

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, PR: PR intervali, QRS: QRS intervali, QT: QT intervali, QTc: Corrected QT Interval, QTd: QT dispersion.
^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Çalışma gruplarına göre hastaların EKO sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur. Ekokardiyografi parametrelerinden IVSd, IVSs, EF, FS ve E/A oranı MIS-C hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzer bulundu. Çalışmaya alınan 71 hastanın IVSd ortanca değeri 7 mm, IVSs ortanca değeri 9 mm, EF ortanca değeri %67, FS ortanca değeri %37 ve E/A oranı ortancası 1,78 olarak saptandı. Buna karşın, MIS-C hastalarının LVEDD ortanca değeri 44,5 mm iken, kontrol grubunun 39 mm idi. Gruplar arasında LVEDD ölçümü açısından saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008). Ayrıca, MIS-C hastalarının Mitral E velositesi ortancası 0,92 cm/sn ve Mitral A velositesi ortancası 0,50 cm/sn iken, kontrol grubunun Mitral E velositesi ortancası 0,99 cm/sn ve Mitral A velositesi ortancası 0,56 cm/sn olarak saptandı. Gruplar arasında hem Mitral E hem de Mitral A velositeleri açısından saptanan bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla, p=0,010 ve p=0,016). MIS-C hastalarının mitral E/A oranı 1,84 iken

kontrol grubunun mitral E/A oranı 1,71 olarak belirlendi. Gruplar arasında mitral E/A oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bununla beraber, MIS-C hastalarının 8'inde (%22,9) ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon saptandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,048$) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma gruplarına göre hastaların EKO sonuçları

Ekokardiyografi parametresi	Çalışma Grupları		Tüm Hastalar (n=71)	p
	MIS-C (n=35)	Kontrol (n=36)		
IVSd (mm), Ortanca (ÇAD)	6,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,100 ^a
IVSs (mm), Ortanca (ÇAD)	9,0 (8,0-10,0)	9,0 (8,3-11,0)	9,0 (8,0-10,0)	0,147 ^a
LVEDD (mm), Ortanca (ÇAD)	44,5 (38,3-46,8)	39,0 (32,0-42,0)	41,0 (35,0-46,0)	0,003^a
EF (%), Ortanca (ÇAD)	67,0 (62,0-71,0)	67,5 (65,0-73,0)	67,0 (63,0-72,0)	0,461 ^a
FS (%), Ortanca (ÇAD)	36,0 (33,0-38,0)	38,0 (35,3-41,8)	37,0 (35,0-41,0)	0,144 ^a
Mitral E velositesi (cm/sn), Ortanca (ÇAD)	0,92 (0,86-0,98)	0,99 (0,92-1,05)	0,95 (0,87-1,01)	0,010^a
Mitral A velositesi (cm/sn), Ortanca (ÇAD)	0,50 (0,46-0,56)	0,56 (0,50-0,67)	0,52 (0,48-0,63)	0,015^a
E/A oranı, Ortanca (ÇAD)	1,84 (1,51-1,96)	1,71 (1,48-1,88)	1,78 (1,48-1,90)	0,157 ^a
Diyastolik disfonksiyon, n (%)				
Yok	27 (77,1)	36 (100,0)	63 (88,7)	0,046^b
Var	8 (22,9)	0 (0,0)	8 (11,3)	

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, IVSd: Diyastolik interventriküler septal diameter, IVSs: Sistolik interventriküler septal diameter, LVEDD: Sol ventrikül enddiyastolik diameter, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Sol ventrikül fractional shortening.

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

^bFisher's Exact Test kullanılmıştır.

4.2. Hastalık Şiddetine Göre MIS-C Hastalarının Karşılaştırılması

MIS-C hastalarının klinik özellikleri Tablo 11'de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen 35 MIS-C hastasının 14'ü (%40) hastalığı hafif olarak, 21'i (%60) ağır şiddette geçirdi. MIS-C hastalarının ortalama yatış süresi 8 gündü, 33 hasta (%94,2) IVIG tedavisi aldı (Tablo 11).

Tablo 11. MIS-C hastalarının klinik özellikleri

Özellik	MIS-C Hastaları (n=35)
Hastalık şiddeti, n (%)	
Hafif	14 (40,0)
Ağır	21 (60,0)
Yatış süresi (gün), Ortanca (ÇAD)	
	8,0 (7,0-11,0)
IVIG tedavisi, n (%)	
Almayan	2 (5,8)
Alan	33 (94,2)

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, ÇAD: %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım.

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

^bPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.

Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının demografik özellikleri Tablo 12'de sunulmuştur. Hafif MIS-C hastalarının yaş ortancası 6 yıl iken, hastalığı ağır geçiren MIS-C hastalarının yaş ortancası 11 yıl olarak bulundu. Hafif ve ağır MIS-C hastaları arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,028$). Buna karşın, hastalık şiddetine göre MIS-C hastaları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının demografik özellikleri

Özellik	Hastalık Şiddeti		p
	Hafif MIS-C (n=14)	Ağır MIS-C (n=21)	
Yaş (yıl), Ortanca (ÇAD)	6,0 (5,0-11,2)	11,0 (6,5-14,0)	0,028^a
Cinsiyet, n (%)			
Kız	5 (35,7)	7 (33,3)	0,999 ^b
Erkek	9 (64,3)	14 (66,7)	

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, ÇAD: %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım.

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

^bPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.

Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının genetik ve klinik özellikleri Tablo 13'te sunulmuştur. Hafif MIS-C hastaları ve ağır MIS-C hastaları arasında FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi, SKB, DKB, IVIG tedavisi alma durumu ve kardiyovasküler sistem patolojisi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın, hafif MIS-C hastalarının yatış süresi ortancası 7 gün iken, hastalığı ağır geçiren MIS-C hastalarının 8 gün olarak bulundu. Hafif ve ağır MIS-C hastaları arasında yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,006) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının genetik ve klinik özellikleri

Özellik	Hastalık Şiddeti		P
	Hafif MIS-C (n=14)	Ağır MIS-C (n=21)	
FCGR2A rs1801274 poliorfizmi, n (%)			
Normal	4 (28,6)	4 (19,0)	0,615 ^a
Heterozigot	3 (21,4)	8 (38,1)	
Homozigot	7 (50,0)	9 (42,9)	
SKB (mmHg), Ortanca (ÇAD)	110,0 (98,0-111,3)	100,0 (87,5-111,0)	0,263 ^b
DKB (mmHg), Ortanca (ÇAD)	70,0 (63,3-75,0)	65,0 (51,0-71,5)	0,309 ^b
Yatış süresi (gün), Ortanca (ÇAD)	7,0 (4,8-8,0)	8,0 (7,0-14,0)	0,006^b
IVIG tedavisi, n (%)			
Almayan	2 (14,3)	0 (0,0)	0,551 ^a
Alan	12 (85,7)	21 (100,0)	
Kardiyovasküler sistem patolojisi, n (%)			
Yok	7 (50,0)	6 (28,6)	0,199 ^c
Var	7 (50,0)	12 (71,4)	

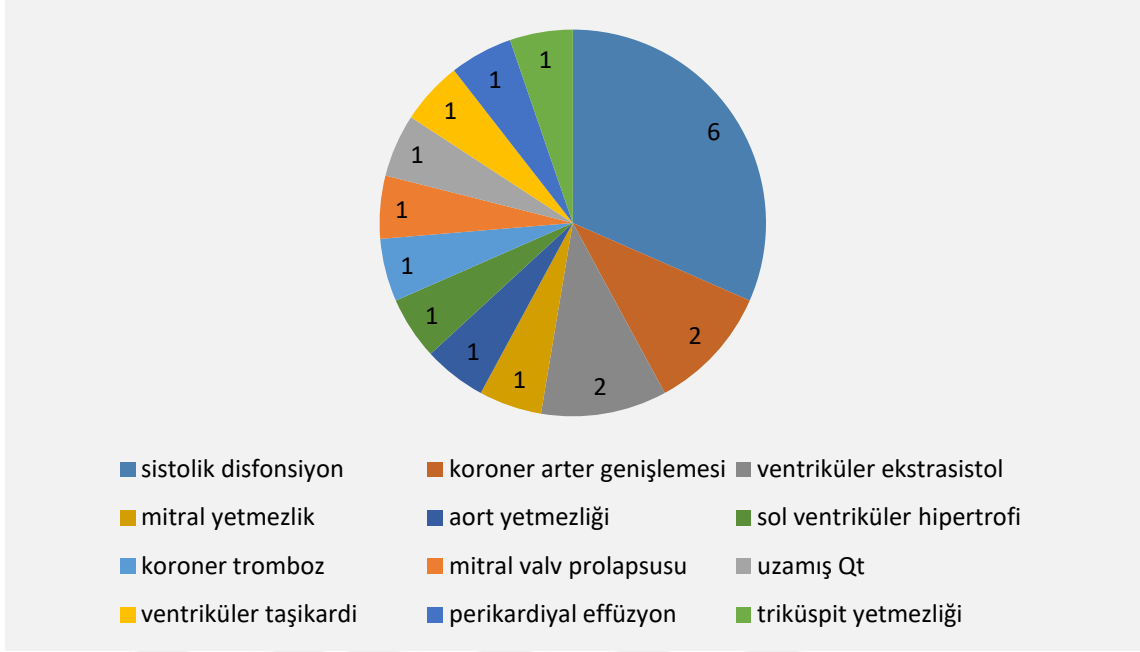
MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, ÇAD: %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım.

^aFisher's Exact Test kullanılmıştır.

^bMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

^cPearson Ki-kare Testi kullanılmıştır.

Şekil 4'te MIS-C hastalarında saptanan kardiyovasküler sistem patolojilerinin dağılımı sunulmuştur. Hastalarda en sık sistolik disfonksiyon (6 hasta), koroner arter genişlemesi (2 hasta) ve ventriküler ekstrasistol (2 hasta) saptandı (Şekil 4).



Şekil 4. MIS-C hastalarında saptanan kardiyovasküler sistem patolojilerinin dağılımı

Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının laboratuvar sonuçları Tablo 14'te sunulmuştur. Hafif ve ağır MIS-C hastaları arasında Hb, Htc, D-Dimer, ProBNP düzeyi ve Troponin I düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının laboratuvar sonuçları

Laboratuvar parametresi	Hastalık Şiddeti		P
	Hafif MIS-C (n=14)	Ağır MIS-C (n=21)	
Hb (g/dL), Ortanca (ÇAD)	10,8 (9,9-11,4)	11,5 (10,3-12,0)	0,154 ^a
Htc (%), Ortanca (ÇAD)	31,0 (29,0-32,5)	33,0 (30,0-34,0)	0,222 ^a
D-dimer (mg/L), Ortanca (ÇAD)	2,3 (1,1-3,1)	3,2 (2,0-4,8)	0,083 ^a
ProBNP (pg/mL), Ortanca (ÇAD)	1274,0 (156,0-11148,3)	2934,0 (305,5-20326,0)	0,235 ^a
Troponin I (ng/mL), Ortanca (ÇAD)	21,5 (3,5-70,8)	19,0 (3,0-32,0)	0,654 ^a

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, ÇAD: %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, ProBNP: Pro b-type natriuretic peptide.
^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının EKG sonuçları Tablo 15'te sunulmuştur. Hafif MIS-C hastaları ve ağır MIS-C hastaları arasında elektrokardiyografi parametrelerinden; Kalp hızı, PR, QRS, QT, QTc ve QTd süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının EKG sonuçları

EKG parametresi	Hastalık Şiddeti		P
	Hafif MIS-C (n=14)	Ağır MIS-C (n=21)	
Kalp hızı (atım/dk), Ortanca (ÇAD)	97,5 (79,0-125,0)	100,0 (82,0-135,0)	0,855 ^a
PR (msn), Ortanca (ÇAD)	110,0 (96,3-125,0)	120,0 (96,0-139,0)	0,516 ^a
QRS (msn), Ortanca (ÇAD)	80,0 (78,0-100,0)	80,0 (80,0-91,5)	0,987 ^a
QT (msn), Ortanca (ÇAD)	350,0 (337,0-361,5)	350,0 (345,0-370,0)	0,434 ^a
QTc (msn), Ortanca (ÇAD)	410,0 (400,0-442,5)	420,0 (390,0-445,0)	0,960 ^a
QTd (msn), Ortanca (ÇAD)	93,5 (44,3-118,8)	58,0 (45,0-115,0)	0,677 ^a

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, ÇAD: %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım, PR: PR intervali, QRS: QRS intervali, QT: QT intervali, QTc: Corrected QT Interval, QTd: QT dispersion.

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının EKO sonuçları Tablo 16'da sunulmuştur. Ekokardiyografi parametrelerinden IVSd, IVSs, LVEDD, Mitral E velositesi, Mitral A velositesi ve E/A oranı hafif MIS-C hastaları ve ağır MIS-C hastaları arasında istatistiksel olarak benzer bulundu. Buna karşın, hafif MIS-C hastalarının EF ortancası %71 iken, ağır MIS-C hastalarının EF ortancası %65 olarak saptandı. Hafif MIS-C ve ağır MIS-C hastaları arasında EF açısından saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Ek olarak ağır MIS-C hastaların 4'ünde EF <%55, 2'sinde <%57 bulundu. Hafif MIS-C hastalarının FS ortancası %38 iken, ağır MIS-C hastalarının FS ortancası %35 idi. Hafif MIS-C ve ağır MIS-C hastaları arasında FS açısından saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının EKO sonuçları

Ekokardiyografi parametresi	Hastalık Şiddeti		P
	Hafif MIS-C (n=14)	Ağır MIS-C (n=21)	
IVSd (mm), Ortanca (ÇAD)	6,0 (5,0-8,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,778 ^a
IVSs (mm), Ortanca (ÇAD)	9,0 (8,0-10,3)	9,0 (8,0-10,0)	0,630 ^a
LVEDD (mm), Ortanca (ÇAD)	37,0 (29,8-42,3)	39,0 (33,0-42,0)	0,654 ^a
EF (%), Ortanca (ÇAD)	71,0 (66,8-75,3)	65,0 (56,0-67,5)	0,001^a
FS (%), Ortanca (ÇAD)	38,0 (35,8-44,3)	35,0 (29,0-37,0)	0,003^a
Mitral E velositesi (cm/sn), Ortanca (ÇAD)	0,97 (0,87-1,00)	0,90 (0,84-0,96)	0,118 ^a
Mitral A velositesi (cm/sn), Ortanca (ÇAD)	0,54 (0,48-0,60)	0,48 (0,45-0,54)	0,175 ^a
E/A oranı, Ortanca (ÇAD)	1,82 (1,52-1,90)	1,88 (1,46-2,04)	0,654 ^a
Diyastolik disfonksiyon, n (%)			
Yok	12 (85,7)	15 (71,4)	0,431 ^b
Var	2 (14,3)	6 (28,6)	

MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, ÇAD: %25 ve %75 çeyreklikler arası dağılım, IVSd: Diyasistolik interventriküler septal diameter, IVSs: Sistolik interventriküler septal diameter, LVEDD: sol ventrikül enddiyasistolik diameter, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Sol ventrikül fractional shortening.

^aMann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

^bFisher's Exact Test kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

MIS-C genetik olarak duyarlı olan çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu sonrası 2 ile 6 hafta içerisinde immün sistemin kontrolsüz cevabı ile ilişkili otoimmün aracılı gelişen bir hastalık tablosu olarak tanımlanmaktadır ¹¹⁶. Hispanik ve latin kökenli çocuklarda insidansın daha yüksek olduğu bildirilmekte, Asyalı çocuklarda ise beyaz ırk ile benzer veya hafif yüksek insidans rapor edilmektedir ¹¹⁶⁻¹¹⁸. Yapılan çalışmalar; aşırı inflamatuvar cevap oluşması ile sonuçlanan bazı mutasyonların neden olduğu gen polimorfizmlerinin MIS-C gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir ^{119,120}. Bu çalışmada fagositik hücrelerde bulunan bir hücre yüzey reseptör proteinini kodlayan FCGR2A rs1801274 geni polimorfizmi ile MIS-C gelişimi ve hastalık şiddeti ilişkisini araştırdık.

MIS-C tanısı koyduğumuz 35 çocuk hastanın yaş ortancası 10 yıl olarak saptandı ve bunların %65,7'si erkekti. Hasta grubunda yer alan çocukların %60'nda ağır hastalık tablosu gözlemlendi ve vakaların %94,2'sine IVIG tedavisi verildi. Yayımlanmış olan güncel bir derlemede MIS-C saptanan çocukların medyan yaşı 6-11 yıl olarak bildirilmiştir ¹¹⁶. Ülkemizde Türk MIS-C çalışma grubu tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada; toplam 101 hasta çalışmaya dahil edilmiş hastaların medyan yaş ortalaması 7 yıl olarak bildirilmiştir ¹²¹. Aynı grubun daha geniş katılımı ile gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada toplam 614 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve medyan yaş 7,4 yıl (ÇAD; 3.9–12 yıl) olarak bildirilmiştir ¹²². Salman ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada ise MIS-C tanısı konulan çocukların medyan yaşı 10 olarak bulunmuştur ¹²³. Çalışma sonuçlarımız; dünyadan ve ülkemizden bildirilen MIS-C tanısı alan çocukların yaş dağılımı ile benzer yaş dağılım özelliği göstermektedir.

Kardiyak bulgular 5 yaş ve üzeri olan çocuklarda daha sık görülmektedir ^{117,124}. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kardiyovasküler sistem patolojisi varlığı %62,9 hastada gözlemlendi. Hasta grubumuzda özellikle ağır MIS-C hastalarının daha fazla olması ve yaş ortalamalarının yüksek olması kardiyovasküler sistem patolojilerinin yüksek oranda görülmesinde etkili

olabileceğini düşündürdü. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada MIS-C tanısı konulan çocuklarda solunum semptomlarının ve şok tablosunun 12 yaş ve üzeri çocuklarda daha yüksek oranda görüldüğü ifade edilmiştir ¹²². Çalışmamızda ağır hastalık tablosu gözlenen çocukların istatistiksel anlamlı olarak daha büyük yaş grubunda olduğu saptandı. Ağır hastalık tablosu olan çocukların yaş ortancası 11 yıl iken hafif hastalık geçirenlerde yaş ortancası 6 yıl olarak belirlendi. Yaş artışı ile birlikte immün sistemdeki olgunlaşmanın, kontrolsüz ve güçlü bir şekilde oluşan immün aracılı sitokin yanıt için önemli bir belirleyici olduğu düşünülmektedir. Çalışma verilerimiz ile de bu bir kez daha desteklenmiştir.

Erkek çocuklarda MIS-C görülme oranı daha yüksektir, erkek/kız oranı yaklaşık 3/2 olarak görülmüştür ¹¹⁶. Türe ve arkadaşları tarafından ülkemizde yürütülen bir çalışmada hastaların %62,5'inin erkek çocuklardan oluştuğu bildirilmiştir ¹²⁵. Türk MIS-C çalışma grubu tarafından yürütülen 101 hastanın dahil edildiği ilk çalışmada hastaların %50,5'ini erkek çocuklar ¹²¹, 614 hastanın dahil edildiği ikinci çalışmada ise %57,7'sini erkek çocuklar oluşturmuştur ¹²². Ayrıca 614 hasta ile yürütülen çalışmada 0-5 yaş arası MIS-C tanısı konulan çocukların %52,2'sinin erkeklerden oluştuğu, 5-12 ve >12 yaş üzeri çocuklarda bu oranın artış gösterdiği görülmüş, sırası ile %56,1 ve %67,5 olarak saptanmıştır ¹²². Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MIS-C tanısı konulan çocukların %65,7'sini erkek çocuklardan oluştuğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda MIS-C'nin erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, cinsiyetin hasta ağırlığı için bir risk faktörü olmadığı belirtilmektedir ^{122,123}. Bizim çalışmamızda da cinsiyet ağır hastalık tablosu için risk faktörü değildi ve bu sonuç cinsiyetin prognostik önemi olmadığı yönündeki literatür bilgisine katkı sunmuştur.

MIS-C hastalarında miyokardiyal hasarın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Sistemik inflamasyon, akut viral myokardit, hipoksi, stres kardiyomiyopati ve daha geri planda koroner arter tutulumunun miyokardiyal hasarın oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir ¹²⁶. Miyokardiyal hasarın patogenezi ortaya koymaya yönelik çalışmalarda hastaların en az yarısında troponin ve ProBNP düzeylerinde artış bildirmiştir ^{127,128}. MIS-C tanısı alan çocuklarda anemi, lenfopeni, D-dimer düzeyinde artış, hipo-albuminemi,

karaciğer enzimlerinde yükselme, akut renal hasar ve steril piyüri en sık saptanan laboratuvar bulguları olarak bildirilmektedir ¹²⁹⁻¹³¹. Çalışmamızda MIS-C tanısı konulan hasta grubunda Hb ile Htc değerlerinin anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşük olduğu ve bu sonuçların literatürü desteklediği belirlendi.

MIS-C tanısı ile izlenen çocuklarda proBNP ve troponin düzeylerinde artış izlenmektedir. Toplamda 328 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, hastaların %40'ında proBNP'nin ve %36'sında troponin'in artış gösterdiği rapor edilmiştir ¹³². Türe ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada tüm hastalarda proBNP'nin artış gösterdiği troponin I'nın ise hastaların %81,2'sinde arttığı bildirilmiştir ¹²⁵. Çalışmamızda MIS-C hastalarının %74'ünde ProBNP, %51'inde ise Troponin I düzeyleri yüksekti. Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu. Üstelik ağır hasta grubunda proBNP düzeylerini hafif MIS-C'lere göre belirgin yüksek saptadık. Ayrıca bu hastalarda kardiyak patolojiler daha sıklıkla ve daha uzun süre hastane yatışı gerekti. Bu sonuçlar bize özellikle proBNP'nin hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu düşündürdü.

Valverde ve arkadaşları tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada MIS-C tanısı alan çocukların büyük bir çoğunluğunda ciddi derecede proBNP, troponin ve D-dimer düzeylerinde artış saptandığı belirtilmiştir ¹³³. D-dimer ve proBNP gibi kardiyak parametrelerde ciddi düzeyde artış ile yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi arasında da pozitif yönde korelasyon olduğu aynı çalışmada vurgulanmıştır. Abrams ve arkadaşları tarafından ağır hastalık tablosu ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı çalışmada da benzer şekilde Troponin, D-dimer ve proBNP laboratuvar parametrelerinde ciddi artışın yoğun bakım ünitesinde takip için risk faktörü oluşturduğu rapor edilmiştir ¹³⁴. Ülkemizde Çiftdoğan ve arkadaşlarının D-dimerin prognostik önemini vurguladıkları bir çalışmada D-dimer >2787 µg/L cut-off değeri yoğun bakım yatışı için risk faktörü olarak bulunmuştur ¹²¹. Çalışmamızda da ağır hastalık tablosu olanlarda D-dimer 3,2 mg/L iken hafif hastalık tablosu olanlarda 2,2 mg/L, ProBNP ise ağır MIS-C'de 2934 pg/mL iken hafif MIS-C'de 1274 pg/mL olarak saptadık. Bu farklılıklar belirgin olsa da istatistiksel anlamlı bulunmadı. Çalışmamızın hafif ve ağır hasta grubunda yer alan sınırlı sayıda hasta ile yürütülmesinin, analiz sonuçlarımızda etkili olduğu görüşündeyiz. Bu bağlamda çalışma verilerimiz ile ağır hastalık

tablosu olanlarda D-dimer ve ProBNP düzeylerinin önemli bir prognostik gösterge olarak yoğun bakım ünitesi takibi gerekenlerin belirlenmesinde kullanılabileceğini desteklediğini düşünmekteyiz.

Ekokardiyografi MIS-C hastalarında kardiyak patolojinin saptanmasında, tedavi planlanmasında ve takipte yaygın kullanılan bir diğer değerlendirme aracıdır ^{135,136}. Matsubara ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada MIS-C hastalarında EKO bulguları araştırılmış, mitral yetersizlik 13 (% 46) hastada saptanmış, LV EF'nu (%) ve LV FS'nı (%) hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük rapor edilmiştir ¹³⁷. Aynı çalışmada mitral E' (m/s) hasta grubunda daha düşük bildirilirken E/A oranı benzer bulunmuştur. Ramcharan ve arkadaşları, benzer bir çalışmada non-spesifik mitral kapak yetmezliği (%87) ve sol ventrikül EF'da azalma bulgularını (%80) en sık saptanan EKO bulguları olarak bildirmiştir ¹³⁸. Çalışmamızda MIS-C grubunda 8 (%22,9) hastada diyastolik disfonksiyon vardı. LVEDD, mitral E ve mitral A hızları MIS-C hastalarında daha düşüktü. Ağır MIS-C grubunda EF ve FS ortanca değerleri ise hafif MIS-C grubuna göre daha düşük bulundu. Verilerimizin literatürde ifade edilen kardiyak bulgular ile uyumlu olduğu ve dahil edilen hasta gruplarının epidemiyolojik özellikleri ve hasta ağırlığına göre kardiyak bulgularda değişiklik olabileceğini düşündürdü. MIS-C ağır hastalık tablosu ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada kardiyak fonksiyonlarda bozulma risk faktörlerinden biri olarak bildirilmiştir ¹³⁴. Atasayan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada EF'de azalma (EF<%55) 14 hastada bildirilmiş, bununla birlikte aritmi saptanan ve saptanmayan gruplarda EF değeri benzer bulunmuştur ¹³⁹. Çalışmamızda ağır hasta grubunda literatür ile uyumlu olarak EF ve FS değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Altı hastamızda EF değeri %57'nin altında saptadık ve bu hastaların 4'ünde EF değeri %55'in altındaydı. Tedavi sonrası izlemde ise 2 hastada sistolik disfonksiyon devam etti ve bu hastalarda EF değerleri %55'in altında seyretmektedir.

Myokardiyal hasar ve hipotansiyon MIS-C'nin en belirgin bulguları arasında yer almaktadır. MIS-C tanısı konulan çocukların yarıdan fazlasında hipotansiyon ve şok belirtileri gelişmektedir. Hipotansiyonun myokardiyal disfonksiyon sonucunda veya inflamasyon ilişkili vazodilatasyon sonucunda

oluşabildiği rapor edilmiştir ^{71,88,130}. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MIS-C hastalarında kalp hızının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözledik. Ayrıca hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı değerlerinin MIS-C grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu belirledik. Çalışmamızda ağır sepsis veya şok varlığı gibi klinik bulguların detayları irdelenmedi. Bununla birlikte hasta grubunda kalp hızının daha yüksek, SKB ve DKB değerlerinin daha düşük olması kardiyak nedenler veya inflamasyon sonucu hipotansiyon veya şok tablosunun gelişebileceğini desteklemektedir. MIS-C kliniği olan hastaların yaklaşık %44-79'unun YBÜ'nde takip edildiği bildirilmiştir. Şok, myokardit, kardiyak fonksiyonlarda azalma ve koroner arter dilatasyonu gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ağır hastalık tablosu en sık nedenleri olarak rapor edilmektedir ^{51,66}. Avrupa'da 17 ülkeden 55 merkezin katıldığı Valverde ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, MIS-C hastalarında kardiyovasküler bulgular araştırılmıştır ¹³³. En sık saptanan kardiyovasküler komplikasyonlar şok, kardiyak aritmi, perikardiyal efüzyon ve koroner arter dilatasyonu olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların yarısından fazlasında sol ventrikül EF'nda azalma tespit edilmiştir. Atasayan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MIS-C tanısı alan 67 hastada kardiyak bulgular irdelenmiştir. Aynı çalışmada %14,9 hastada sistolik disfonksiyon tespit edilmiş, %32,8 hastada hafif mitral kapak yetersizliği, %3 hastada orta derecede mitral kapak yetersizliği ve %6 hastada hafif aort kapak yetersizliği bildirilmiştir ¹³⁹.

Çalışma verilerimiz ile hasta grubunun %62,9'unda en az bir kardiyovasküler sistem patolojisi vardı. MIS-C grubu ağır hastalık tablosu ile hafif hastalık tablosu karşılaştırıldığında ise; SKB, DKB ve Troponin I ortanca değerlerinin benzer olduğu ve EKG bulgularında herhangi bir farklılık olmadığı belirlendi. Ancak ağır MIS-C hastalarının %76'sında kardiyovasküler sistem patolojisi varken hafif MIS-C hastalarının %42'sinde kardiyovasküler sistem patolojisi saptandı. Çalışmamızda MIS-C hastalarında sistolik disfonksiyon (6 hastada), koroner arter genişlemesi (2 hastada) ve ventriküler ekstrasistol (2 hastada) en sık saptanan patolojiler olarak gözlemlendi.

EKG; kardiyak patoloji varlığının değerlendirmesinde yaygın olarak başvurulan ilk tanısal yaklaşımdır. MIS-C hastalarında yapılan bir çalışmada bazı hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu ve aritmi ile birlikte diğer EKG

bulguları rapor edilmiştir ¹¹⁶. Minocha ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, MIS-C tanısı ile izlenen çocuklarda EKG de anormal bulgular %48 çocukta bildirilmiş, en sık T dalgada anormallikler (%24) rapor edilmiştir ¹⁴⁰. Ramcharan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise EKG'de anormallikler %60 hastada bildirilmiş benzer şekilde en sık T dalga ilişkili parametrelerde anormallikler saptanmıştır¹³⁸. Bizim çalışmamızda MIS-C ve kontrol grubunda EKG bulguları karşılaştırıldığında kalp atım hızının MIS-C hastalarında kontrol grubundan daha yüksek olduğu, QTd değeri dışında bakılan EKG parametrelerinin ise benzer olduğu saptandı. QTd değerinin hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük olması ventriküler aritminin göstergesi olabileceğini düşündürdü. Ayrıca ağır hasta grubunda gözlenen T dalga değişikliklerinin, litertürde yer alan MIS-C hastalarında en sık gözlenen bulguların T dalga ilişkili parametreler olduğu verisini desteklemektedir.

KH ile benzer şekilde MIS-C'nin immün sistem regülasyonunda bir bozulma sonucunda SARS-CoV-2 virüsüne karşı aşırı bir sitokin yanıtı sonucunda oluştuğu ve bu patofizyolojik süreçte genetik yatkınlığın önemli bir rol aldığı düşünülmektedir ^{83,130}. Genetik çalışmalar ile birkaç gen polimorfizminin MIS-C gelişmesinde predispozisyon oluşturduğu gösterilmiştir ^{119,120,141,142}. Yine COVID-19 enfeksiyonu ağırlığı ile bazı genlerin ilişkili olabileceği yapılan çalışmalar ile araştırılmıştır ¹⁰⁹. Bu çalışmalarda TLR7 delesyonu veya mutasyonu ile COVID-19 enfeksiyonu ciddiyeti arasında ilişki olabileceği bir çalışmada gösterilmiştir ¹¹⁰. Biz de KH ile MIS-C patogenezinde doğuştan immün cevap yanıtında olan benzerlikler nedeniyle KH ile ilişkili gen polimorfizmlerinin MIS-C içinde önemli olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık.

KH immüno-genetiğinin irdelendiği bir derlemede farklı sinyal yolları ile ilişkili gen polimorfizmlerinin rolü araştırılmıştır ⁸⁹. Bu derlemede T-hücre aktivasyonu ile ilişkili gen polimorfizmleri (ITPKC, ORAI1, STIM1), B-hücre yanıtında disregülasyon ilişkili gen polimorfizmleri (CD40, BLK, FCGR2A), apoptozda azalma ile ilişkili olanlar (CASP3) ve TGF-Beta sinyalinde farklılaşma ile ilişkili gen polimorfizmleri (TGFB2, TGFBR2, MMP, SMAD) KH'nda en sık araştırılanlar olarak bildirilmiştir.

KH genetik duyarlılığını belirlemek için araştırılan genlerden biri de FCGR2A rs1801274 genidir. Bu gende oluşan mutasyonlar hem hastalık oluşumu hem de hastalık ağırlığı risk faktörü olarak araştırılmıştır. FCGR2A rs1801274 fagositik hücrelerde bulunan ve antijen-antikor kompleksinin fagositik uzaklaştırılmasında görev alan bir hücre yüzey reseptör proteinini kodlamaktadır ⁹⁰. Spesifik bir varyant KH'da ağır hastalık tablosu ve IVIG tedavisine dirençli olma ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir ⁹¹.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen çocukların yaklaşık 5'te 1'i FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi açısından normal saptadık. Hasta grubunun %45,7'si gen polimorfizmi homozigot iken kontrol grubunun %55,6'sı heterozigot bulduk. Bununla birlikte MIS-C hasta grubu ile kontrol grubu arasında FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda ayrıca hastalık şiddeti ile FCGR2A rs1801274 polimorfizmi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastalık şiddetinde genetik farklılıkların rolünün ortaya konulabilmesi için çalışma sonuçlarımızın daha geniş veriler ile desteklenmesi gerekmektedir. Gen polimorfizminin sınırlı sayıda hasta ve kontrol grubunda çalışılmasının anlamlı düzeyde farklılığa ulaşamamasında etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca KH ile ilişkili genetik çalışmalar, hastalık sıklığının ve genetik yatkınlığın toplumdan topluma değişebildiğini göstermektedir. Bu çalışmalar ile hem hastalık oluşumunda hem de hastalık ağırlığında genetik faktörlerin rolü araştırılmıştır ^{143,144}. Yu-Xiao ve arkadaşları tarafından Çin'de yürütülen bir çalışmada FCGR2A rs1801274 polimorfizminin KH ilişki risk faktörlerinden biri olabileceği ve IVIG tedavi yanıtında da rolü olabileceği belirtilmiştir ¹⁴⁵. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada KH tanısı konulan 47 çocuk hasta ile 50 kontrol grubu hastasında FCGR2A rs1801274 polimorfizmi ile KH ilişkisi araştırılmış, FCGR2A rs1801274 polimorfizmi ile hem KH arasında hem de kardiyovasküler komplikasyonlar arasında ilişki gösterilememiştir ¹⁴⁶. Kwon ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada ise sadece erkek çocuklarda FCGR2A rs1801274 polimorfizmi ile KH arasında ilişki olduğu belirtilmiştir ⁹². Çalışmamızda gen polimorfizminin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının bir diğer nedeninin de etnik farklılıklar olabileceği düşünülmüştür.

MIS-C prognozu genellikle iyidir, inflamasyon ilişkili semptomlar ve diğer bulgular 1 ile 4 hafta içerisinde düzelmektedir^{117,128}. MIS-C tedavisi ve hasta yönetimi ile ilgili henüz bir konsensus oluşmamıştır. Hastalığın şiddeti ve klinik bulguların çeşitliliğine göre klinisyenler tedaviyi düzenlemektedir^{25,125}. IVIG MIS-C tedavisinde en sık kullanılan tedavi ajanının oluşturmakta, seçilmiş ağır olgularda steroid tedavisi ile birlikte kullanımı önerilmektedir^{80,147}. Çalışmamızda IVIG tedavisi hastaların %94,2'sine verildi ve tüm hastaların iyileştiği, hasta kaybının yaşanmadığı gözlemlendi. MIS-C tanısı ile hospitalize edilen hastalarda semptom şiddeti ve klinik bulguların ağırlığına göre kortikosteroid, IVIG tedavisi veya her ikisinin birlikte uygulandığı yaklaşımlar söz konusudur^{80,148}. Bu çalışmalarda ağır hastalık tablosuna sahip olanların daha uzun süre hastanede izlenmek zorunda kaldığı, bazı hastaların YBÜ takibi gerektirebildiği bildirilmektedir. Çalışmamızda hafif ve ağır hasta grubunda IVIG alan hasta oranının benzer olduğu gösterilmekle birlikte, literatür verileri ile uyumlu olarak ağır hasta grubunun yatış süresinin daha uzun olduğu saptandı.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları söz konusudur. Öncelikle bu çalışma tek bir merkezde sınırlı sayıda hasta ile yürütülmüştür. FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi istatistiki analizleri başta olmak bazı verilerimizde anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmemesinde hasta sayısının sınırlı olması önemli bir rol oynamıştır.

Sonuç olarak MIS-C'nin KH'nda olduğu gibi genetik duyarlılığı olan kişilerde, immün sistemin regülasyonunda bozulma sonucunda aşırı inflamatuvar sitokin yanıt aracılığı ile oluşmaktadır. Genetik duyarlılığın belirlenmesinde yol gösterici olacak gen polimorfizm çalışmaları; etken ilişkili etiyopatogenezin anlaşılmasında ve açıklanmasında önemli bir yapıtaşını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda FCGR2A rs1801274 polimorfizmi'nin hastalık oluşmasında ve hastalık şiddetinde anlamlı farklılığa neden olmadığı saptanmıştır. Ancak çalışma sınırlı sayıda hasta ile yürütüldüğünden FCGR2A rs1801274 gen polimorfizminin MIS-C üzerindeki prognostik değerini daha net belirleyecek daha geniş hasta sayıları ile yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre, 35 MIS-C hastası ve 36 kontrol grubu hastanın verileri analize dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortancası 11 yıl iken, 25'i (%35,2) kız ve 46'sı (%64,8) erkektir. Çalışma grupları demografik özellikler açısından benzerdir.

MIS-C hastaları ve kontroller FCGR2A rs1801274 gen polimorfizmi açısından benzer olmakla beraber, homozigot hasta sayısı MIS-C grubunda belirgin olarak daha fazladır. Dolayısıyla kardiyovasküler sistem patolojisi MIS-C hastalarında daha fazla sıklıkta rastlanmakta, hem SKB hem de DKB MIS-C hastalarında daha düşük seyretmektedir.

Benzer şekilde, MIS-C hastalarında Hb ve Htc daha düşük iken, ProBNP ve Troponin I daha yüksektir.

Elektrokardiyografik değerlendirmede, MIS-C hastalarında kalp hızı daha yüksekken, QTd daha düşüktür.

Ekokardiyografik değerlendirmede ise, MIS-C hastalarında LVEDD daha geniş iken, hem mitral E hem de mitral A velositelerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca MIS-C hastalarında ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon bulunma sıklığı 4 kat daha fazladır.

Hafif MIS-C hastaları ağır MIS-C hastalarına göre daha gençtir.

Buna karşın, hafif ve ağır MIS-C hastaları; cinsiyet, FCGR22A gen polimorfizmi, klinik özellikler, laboratuvar bulguları, EKG parametreleri ve EF ve FS hariç diğer EKO parametreleri açısından benzerdir.

Ağır MIS-C hastalarında EF ve FS yüzdeleri daha düşük bulunmuştur ve ağır MIS-C hastaları hafif geçirenlere göre daha uzun yatış süresi gerektirmiştir.

MIS-C'nin KH ile karşılaştırıldığında daha büyük çocuklarda görülmesi, immün sistemdeki olgunlaşma sonucunda kontrolsüz immün cevabın neden olduğu aşırı sitokin yanıtının daha etkin rol oynadığını düşündürmektedir.

Patogenezdeki farklılıkların ortaya konulması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

MIS-C tanısı konulan hastalarda çalışma verilerimiz ile de desteklenen kardiyovasküler bulguların hem sık görülmesi, hem de hastalık ağırlığında önemli bir rol alması, hastaların troponin, proBNP gibi markırlar ile birlikte EKG ve EKO dahil yakın kardiyak takiple izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

İnflamasyon ilişkili hastalıklarda genetik yatkınlığın önemli bir rolü olması MIS-C içinde çeşitli genetik çalışmaların yapılmasının zeminini oluşturmaktadır. Çalışmamızda tek bir gen, FCGR22A gen polimorfizmi araştırılmış, MIS-C gelişimi ve hastalık ağırlığı ile FCGR22A genindeki farklılıklar arasında ilişki gösterilememiştir. Sonuçları genelleylebilmek için daha geniş seriler ile çalışmalara devam edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *Jama*. 2020;323(8):709-10.
2. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
6. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10239):1741-3.
7. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):143-56.
8. Yang CA, Huang YL, Chiang BL. Innate immune response analysis in COVID-19 and kawasaki disease reveals MIS-C predictors. *J Formos Med Assoc*. 2022;121(3):623-32.
9. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Bmj*. 2020;369:m2094.
10. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):995-1009.

11. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e99.
12. Hara T, Nakashima Y, Sakai Y, Nishio H, Motomura Y, Yamasaki S. Kawasaki disease: a matter of innate immunity. *Clin Exp Immunol*. 2016;186(2):134-43.
13. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10):75.
14. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol*. 2021;12:632890.
15. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama*. 2020;324(3):294-6.
16. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46.
17. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med*. 2020;38(11):2492.e5-.e6.
18. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *Int J Infect Dis*. 2020;97:371-3.
19. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-81.

20. Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Res.* 2009;142(1-2):19-27.
21. Pantazi I, Al-Qahtani AA, Alhamlan FS, et al. SARS-CoV-2/ACE2 Interaction Suppresses IRAK-M Expression and Promotes Pro-Inflammatory Cytokine Production in Macrophages. *Front Immunol.* 2021;12:683800.
22. Kuri T, Zhang X, Habjan M, et al. Interferon priming enables cells to partially overturn the SARS coronavirus-induced block in innate immune activation. *J Gen Virol.* 2009;90(Pt 11):2686-94.
23. Berthelot JM, Drouet L, Lioté F. Kawasaki-like diseases and thrombotic coagulopathy in COVID-19: delayed over-activation of the STING pathway? *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1514-22.
24. Popper SJ, Watson VE, Shimizu C, Kanegaye JT, Burns JC, Relman DA. Gene transcript abundance profiles distinguish Kawasaki disease from adenovirus infection. *J Infect Dis.* 2009;200(4):657-66.
25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-8.
26. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529-57.
27. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
28. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34.
29. Gong SR, Bao LL. The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models. *Animal Model Exp Med.* 2018;1(2):125-33.

30. Wilder-Smith A, Telesman MD, Heng BH, Earnest A, Ling AE, Leo YS. Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1142-5.
31. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
32. Jartti L, Langen H, Söderlund-Venermo M, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. New respiratory viruses and the elderly. *Open Respir Med J.* 2011;5:61-9.
33. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470-3.
34. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021;13(2).
35. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology.* 2020;5(4):536-44.
36. Wang L, Byrum B, Zhang Y. Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1227-30.
37. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
38. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2499-505.
39. Sharma A, Lal SK. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. *Front Microbiol.* 2017;8:110.
40. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11 Suppl):S223-7, discussion S6.

41. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
42. To KK, Hung IF, Chan JF, Yuen KY. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 2(Suppl 2):S103-8.
43. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2).
44. Chowell G, Blumberg S, Simonsen L, Miller MA, Viboud C. Synthesizing data and models for the spread of MERS-CoV, 2013: key role of index cases and hospital transmission. *Epidemics*. 2014;9:40-51.
45. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
46. Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan pangolins. *BioRxiv*. 2020:2020.02.17.951335.
47. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):P7-p8.
48. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1343-5.
49. Drosten C, Meyer B, Müller MA, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med*. 2014;371(9):828-35.
50. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
51. Qureshi AI, Saeed O, Syed U. Coronavirus Disease: From Origin to Outbreak. 2021.

52. Li Lq, Huang T, Wang Yq, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):577-83.
53. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws ML, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2020;5(4):223-34.
54. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(6):905-9.
55. Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev*. 2020;100(4):1455-66.
56. D'Cruz RJ, Currier AW, Sampson VB. Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:468.
57. Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(9):611-9.
58. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*. 2021;21:167-79.
59. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, et al. Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19. *Molecules*. 2021;26(19):5795.
60. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *British Medical Journal Publishing Group*; 2021.
61. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate medical journal*. 2021;97(1147):312-20.

62. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): a review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus*. 2020;12(3).
63. Öztürk R. COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(9):638-57.
64. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of infection*. 2020;80(6):607-13.
65. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104362.
66. Poutanen SM. Human coronaviruses. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2018:1148.
67. Health Nlo. National Institutes of Health COVID-19 treatment guidelines. *Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID*. 2021;19.
68. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
69. Belay E, Cheung E, Oster M, Tremoulet A. Clinical management of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
70. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatric research*. 2020;88(3):340-1.
71. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):347-58.
72. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *Jama*. 2020;324(3):259-69.

73. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074-80.
74. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Emerg Med.* 2022;62(1):28-37.
75. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children. *Circulation.* 2021;143(1):78-88.
76. Ramphul K, SG M. Kawasaki disease: a comprehensive review. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018; 3: e41-5. 2018.
77. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated With SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis & Rheumatology.* 2020;72(11):1791-805.
78. Kache S, Chisti MJ, Gumbo F, et al. COVID-19 PICU guidelines: for high-and limited-resource settings. *Pediatric Research.* 2020;88(5):705-16.
79. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *The Journal of pediatrics.* 2020;224:141-5.
80. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(1):23-34.
81. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
82. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The lancet.* 2020;395(10223):473-5.

83. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(11):e276-e88.
84. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-26.
85. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *circulation*. 2017;135(17):e927-e99.
86. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):102.
87. Melgar M, Lee EH, Miller AD, et al. Council of state and territorial epidemiologists/CDC surveillance case definition for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection—United States. *MMWR Recommendations and Reports*. 2022;71(4):1.
88. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334-46.
89. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):122-39.
90. Gerber JS, Mosser DM. Stimulatory and inhibitory signals originating from the macrophage Fcγ receptors. *Microbes and infection*. 2001;3(2):131-9.
91. Lou J, Zhong R, Shen N, et al. Systematic confirmation study of GWAS-identified genetic variants for Kawasaki disease in a Chinese population. *Scientific Reports*. 2015;5(1):1-6.

92. Kwon Y-C, Kim J-J, Yun SW, et al. Male-specific association of the FCGR2A His167Arg polymorphism with Kawasaki disease. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184248.
93. Sim BK, Park H, Kim JJ, et al. Assessment of the Clinical Heterogeneity of Kawasaki Disease Using Genetic Variants of BLK and FCGR2A. *Korean Circ J*. 2019;49(1):99-108.
94. Ferdosian F, Dastgheib SA, Hosseini-Jangjou SH, et al. Association of TNF- α rs1800629, CASP3 rs72689236 and FCGR2A rs1801274 Polymorphisms with Susceptibility to Kawasaki Disease: A Comprehensive Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021;40(4):320-36.
95. Lin L, Wang SY, Yang SB, Xiao FC. Association between the FCGR2A gene H131R polymorphism and risk of Kawasaki disease: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):6256-64.
96. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
97. Smith KG, Clatworthy MR. Fc γ RIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):328-43.
98. Willcocks LC, Smith KG, Clatworthy MR. Low-affinity Fc γ receptors, autoimmunity and infection. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e24.
99. Castro-Dopico T, Dennison TW, Ferdinand JR, et al. Anti-commensal IgG Drives Intestinal Inflammation and Type 17 Immunity in Ulcerative Colitis. *Immunity*. 2019;50(4):1099-114.e10.
100. Arijs I, De Hertogh G, Lemaire K, et al. Mucosal gene expression of antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease before and after first infliximab treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):e7984.
101. Arijs I, Li K, Toedter G, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2009;58(12):1612-9.

102. Nagelkerke SQ, Schmidt DE, de Haas M, Kuijpers TW. Genetic Variation in Low-To-Medium-Affinity Fcγ Receptors: Functional Consequences, Disease Associations, and Opportunities for Personalized Medicine. *Front Immunol.* 2019;10:2237.
103. Yuan H, Pan HF, Li LH, et al. Meta analysis on the association between FcγRIIIa-R/H131 polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep.* 2009;36(5):1053-8.
104. Xu J, Zhao L, Zhang Y, Guo Q, Chen H. CD16 and CD32 Gene Polymorphisms May Contribute to Risk of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Med Sci Monit.* 2016;22:2086-96.
105. Duan J, Lou J, Zhang Q, et al. A genetic variant rs1801274 in FCGR2A as a potential risk marker for Kawasaki disease: a case-control study and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e103329.
106. Mansour LA, Girgis MY, Abdulhay M, ElEinein EI, ElHawary R, Hanna MO. Polymorphisms of Immunoglobulin G Fc Receptors in Pediatric Guillain-Barré Syndrome. *Neuropediatrics.* 2016;47(3):151-6.
107. van der Heijden J, Geissler J, van Mirre E, et al. A novel splice variant of FcγRIIIa: a risk factor for anaphylaxis in patients with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1408-16.e5.
108. Bodman-Smith KB, Gregory RE, Harrison PT, Raynes JG. FcγRIIIa expression with FcγRI results in C-reactive protein-and IgG-mediated phagocytosis. *Journal of Leucocyte Biology.* 2004;75(6):1029-35.
109. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Journal of virology.* 2020;94(13):e00510-20.
110. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *Jama.* 2020;324(7):663-73.

111. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients With MIS-C: Proposal for a Severity Score. *Frontiers in pediatrics*. 2021;9:783745.
112. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. 2022;74(4):e1-e20.
113. Skinner R, Wallace WH, Levitt G. Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):257-60.
114. Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:79.
115. Blanc J, Vouhé P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2004;350(6):623.
116. Lee PI, Hsueh PR. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder following COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(2):236-45.
117. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(1):e6-e9.
118. Broad J, Forman J, Brighthouse J, et al. Post-COVID-19 paediatric inflammatory multisystem syndrome: association of ethnicity, key worker and socioeconomic status with risk and severity. *Arch Dis Child*. 2021;106(12):1218-25.
119. Schulert GS, Blum SA, Cron RQ. Host genetics of pediatric SARS-CoV-2 COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2021;33(6):549-55.

120. Davalos V, García-Prieto CA, Ferrer G, et al. Epigenetic profiling linked to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A multicenter, retrospective study. *eClinicalMedicine*. 2022;50:101515.
121. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Karbuz A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). *J Paediatr Child Health*. 2022;58(6):1069-78.
122. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):2031-43.
123. Salman H, Aslan N, Akcam M, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: Experiences of three centres in Turkey. *Mod Rheumatol*. 2022;32(2):460-6.
124. Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. *Postgrad Med*. 2021;133(8):994-1000.
125. Ture M, Kan A, Akin A, Yilmaz K, Sen V. Multisystem inflammatory syndrome in children: A single-center experience. *Pediatr Int*. 2021;63(9):1062-8.
126. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307-22.
127. Dhar D, Dey T, Samim MM, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCoV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2022;91(6):1334-49.
128. Jone P-N, John A, Oster ME, et al. SARS-CoV-2 infection and associated cardiovascular manifestations and complications in children and young adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(19):e1037-e52.

129. Magboul S, Khalil A, Hassan M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID-19 infection in the state of Qatar: Association with Kawasaki-like Illness. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2022;92(6).
130. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(12):731-48.
131. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Jornal de Pediatria*. 2022;98(4):338-49.
132. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e6.
133. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21-32.
134. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):323-31.
135. Jose JT, Selamet Tierney ES. Outpatient monitoring of patients with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): A mini review. *Front Pediatr*. 2022;10:1069632.
136. Kavurt AV, Bağrul D, Gül AEK, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(2):413-25.

137. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1947-61.
138. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-401.
139. Atasayan V, Akbay Ö P, Çağlayan Ş, et al. Cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children: single-centre experience. *Cardiol Young*. 2022:1-7.
140. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, Singh RK. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. *Clin Pediatr (Phila)*. 2021;60(2):119-26.
141. Chou J, Platt CD, Habiballah S, et al. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):732-8.e1.
142. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28(5):1050-62.
143. Kuo HC, Chang WC. Genetic polymorphisms in Kawasaki disease. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(10):1193-8.
144. Rajasekaran K, Duraiyarasan S, Adefuye M, Manjunatha N, Ganduri V. Kawasaki Disease and Coronary Artery Involvement: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(8):e28358.
145. Ji YX, Zhang HY, Lin SX. [Single nucleotide polymorphism of FCGR2A gene in Han Chinese children with Kawasaki disease]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15(3):196-200.
146. Chatzikyriakidou A, Aidinidou L, Giannopoulos A, Papadopoulou-Legbelou K, Kalinderi K, Fidani L. Absence of association of FCGR2A gene

polymorphism rs1801274 with Kawasaki disease in Greek patients. *Cardiol Young*. 2015;25(4):681-3.

147. Wang Z, Zhao S, Tang Y, et al. Potentially effective drugs for the treatment of COVID-19 or MIS-C in children: a systematic review. *European journal of pediatrics*. 2022;181(5):2135-46.

148. Channon-Wells S, Vito O, McArdle AJ, et al. Immunoglobulin, glucocorticoid, or combination therapy for multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity-weighted cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(4):e184-e99.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme-2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ASE	: American Society of Echocardiography
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BNP	: B Tip Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: The Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	: Coronavirus Disease-2019
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇAD	: Çeyreklikler Arası Dağılım
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EACVI	: European Association of Cardiovascular Imaging
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GİS	: Gastrointestinal Sistem
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
KF	: Kısalma Fraksiyonu
KH	: Kawasaki Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS CoV	: Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus
MIS-A	: Multisystem İnflammatory Syndrome in Adults
MIS-C	: Multisystem İnflammatory Syndrome in Children
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PR	: PR İntervali
ProBNP	: Pro B-Tip Natriuretik Peptid
QRS	: QRS İntervali
QT	: QT İntervali
QTc	: Corrected Qt Interval
QTd	: QT Dispersion
SARS-CoV	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TLR	: Toll Like Receptor

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

YBÜ : Yoğun Bakım nitesi



ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. COVID-19 enfeksiyonunun insanlara zoonitik yayılımı	133
Şekil 2.SARS-CoV-2 için PCR pozitif bir hastada sağ akciğer orta zonda buzlu cam görünümü	177
Şekil 3. SARS-CoV-2 için PCR pozitif bir hastada BT görüntüsü	188
Şekil 4. MIS-C hastalarında saptanan kardiyovasküler sistem patolojilerinin dağılımı	466



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonu klinik sınıflaması	155
Tablo 2. COVID 19 enfeksiyonunun ekstrapulmoner bulguları	166
Tablo 3. MIS-C klinik belirtileri, bulguları ve komplikasyonları.....	233
Tablo 4. MIS-C ve KH ayırıcı tanısında önemi olan klinik ve laboratuvar bulguları	255
Tablo 5. PCR Çalışma Programı	355
Tablo 6. Çalışma gruplarına göre hastaların demografik özellikleri.....	38
Tablo 7. Çalışma gruplarına göre hastaların genetik ve klinik özellikleri	39
Tablo 8. Çalışma gruplarına göre hastaların laboratuvar sonuçları.....	40
Tablo 9. Çalışma gruplarına göre hastaların EKG sonuçları	41
Tablo 10. Çalışma gruplarına göre hastaların EKO sonuçları	422
Tablo 11. MIS-C hastalarının klinik özellikleri.....	43
Tablo 12. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının demografik özellikleri..	444
Tablo 13. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının genetik ve klinik özellikleri	455
Tablo 14. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının laboratuvar sonuçları..	477
Tablo 15. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının EKG sonuçları	488
Tablo 16. Hastalık şiddetine göre MIS-C hastalarının EKO sonuçları	49