



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK ENFLAMATUVAR
SENDROMLU ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM KOMORBİDİTE
VE PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Pelin ÖZÇİLİNGİR HAKVERDİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2024**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK ENFLAMATUVAR
SENDROMLU ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM KOMORBİDİTE
VE PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Pelin ÖZÇİLİNGİR HAKVERDİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Seza ÖZEN**

**ANKARA
2024**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem mesleki bilgi birikimi hem de hastalara yaklaşım konusunda daima örnek aldığım, tez sürecimin başından sonuna kadar tüm sorularımı sabırla yanıtlayan, desteklerini esirgemeyen, bana çok şey öğreten, her konuda yol gösterici olan ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım danışman hocam Prof. Dr. Seza Özen'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez sürecinde bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Yelda Bilginer'e, Doç. Dr. Özge Başaran'a, Doç. Dr. Ezgi Deniz Batu Akal'a, Doç. Dr. Erdal Sağ'a, Doç. Dr. Yasemin Özsüreççi'ye, Doç. Dr. İbrahim Öncel'e;

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden bu yana iyi hekimlik yolunda üzerimde emeği olan tüm öğretim üyelerine;

Çocuk Romatoloji bölümünde geçirdiğim süre boyunca birlikte çalıştığım yan dal araştırma görevlilerine,

Asistanlığa başladığımdan beri her daim yanımda olan ve ailemden birer parça olarak hissettiğim sevgili arkadaşlarım Elif Yağmur, Eda İpek ve Zeynep'e;

Beni ben yapan, bu günlere getiren, varlıklarıyla bana güç veren, destekleri hep yanımda olan canım anneme, canım babama, babaanneme, kardeşlerim Kenan Alp'e ve Kuzey'e;

Sayesinde bütün bu yollardan hasar almadan yürüdüğüm, motivasyon kaynağım, en büyük destekçim, hayat arkadaşım, sevgili eşim Ozan'a;

Bir Türk kadını olarak bana bilim ile uğraşabilme ve hekimlik mesleğini yapabilme fırsatını sağlayan, her zaman izinde olacağım Mustafa Kemal Atatürk'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin ÖZÇİLİNGİR HAKVERDİ

ÖZET

ÖZÇİLİNGİR H., P., COVID-19 İlişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendromlu Çocukların Uzun Dönem Komorbidite ve Prognozlarının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom (*Multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C*), SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben gelişen, genellikle hastane yatışı gerektiren yüksek ateş, çoklu organ tutulumu ve enflamatuvar belirteçlerde belirgin artış ile karakterize bir durumdur. MIS-C hastalarının hem tanıda hem de izlemde başta kardiyak olmak üzere gelişebilecek olası organ tutulumları açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Ancak MIS-C hastalarının ne kadar sıklıkta izlenmesi gerektiği veya izlemde gelişebilecek komplikasyonlar açısından literatürde az sayıda veri bulunmaktadır. MIS-C nispeten yeni bir hastalık olması nedeniyle, bu hastaların uzun dönem takip verileri de mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar sendromu (MIS-C) tanısı almış hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını (otoantikörler dahil), ekokardiyografi (EKO) ve diğer görüntüleme sonuçlarını, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtlarını, izlemde otoimmün hastalık geliştirip geliştirmeyeceklerini, uzun dönem komorbiditelerini ve prognozlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmaya Nisan 2020- Ekim 2023 arasında MIS-C tanısı almış olup hastanemizde takip edilen 0-18 yaş arası 132 MIS-C hastası ile bu dönemde tanı alıp hastanemizde takip edilen 13 ağır COVID-19 pnömonisi hastası dahil edilmiştir. MIS-C hastalarının bulguları, COVID-19 pnömonisi hastalarıyla ve mevcut varyantın hakim olduğu dönemlere göre Aralık 2021 öncesi ve sonrası olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Aralık 2021'den önce 98 (çoğu Delta varyantı ile ilişkili), Aralık 2021 sonrası 34 (Omicron varyantı ilişkili) MIS-C hastası saptanmıştır. Hastaların %65,9'u erkek, tanı anında ortalama yaş 8,2 yıl saptanmıştır. MIS-C hastaları başvuru anındaki klinik fenotiplerine göre ayrıldığında, şok kliniği ile gelen 43 hasta (%32,6), Kawasaki Hastalığı (KH) fenotipi ile gelen 36 hasta (%27,3), KH benzeri fenotipi ile gelen 89 hasta (%67,4) saptanmıştır. MIS-C hastalarında en sık görülen klinik bulgular: ateş (%100), gastrointestinal sistem bulguları (%84,8), döküntü (%72) ve konjonktivit (%72,7) olmuştur. Tanı anında neredeyse tüm hastalarda lenfopeni (0,2-1,58) görülmüş olup, trombosit sayısı $180 \times 10^3/\mu\text{L}$ (27-649), ortalama CRP 18,5 mg/dL (0,5-144,7) saptanmıştır. 57 hastada (%43,2) anormal karaciğer fonksiyon testleri tespit edilmiştir. Ağır COVID-19 pnömonisi hastalarında ortalama CRP 5,8 mg/dL olup, bu değer MIS-C hastalarına göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Tanı anında 88 MIS-C hastasında (%67,2) anormal EKO bulguları görülmüş olup ortalama ejeksiyon fraksiyonu %63,1 saptanmıştır. En sık görülen kardiyak kapak tutulumu mitral yetmezlik (60 hasta, %45,8) olarak saptanmıştır. Ağır COVID-19 hastalarında ise sistolik fonksiyonlarda azalma saptanmamış olup, ortalama ejeksiyon fraksiyonu MIS-C hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek (EF: %72) saptanmıştır ($p<0,05$). Tedavi sürecinde tüm MIS-C hastalarına intravenöz immünoglobulin (IVIG), steroid ve IV antibiyotik verilmiştir. Ek olarak 123 hastaya (%93,2) düşük molekül ağırlıklı heparin, 100 hastaya (%75,8) aspirin verilmiştir. Anakinra tedavisi 82 hastaya (%62,1) uygulanmıştır. Ortalama tedavi süresi steroid için 5 gün (2-60 gün), anakinra için 5 gün (2-21 gün) saptanmıştır. Entübasyon 14 hastada (%10,6), inotropik destek 44 hastada (%33,3), terapötik plazma değişimi 30 hastada (%22,7) ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) 4 hastada (%3) uygulanmıştır. Klinik remisyon 129 hastada (%97,7) sağlanırken, 3 hasta (%2,3) kaybedilmiştir. Kaybedilen hastaların tümünün Aralık 2021 öncesi şok kliniği ile başvuran MIS-C hastaları olduğu görülmüştür. Taburculuk sonrası değerlendirilen 95 MIS-C hastasının 49'unda (%51,6) sekel gözlemlenmiştir. Önemli sekeller arasında anormal EKO bulguları (%29), okul performansında düşüş (%32,5) ve nörolojik semptomlar (%13,7) yer almıştır. Aralık 2021 öncesi MIS-C hastaları daha fazla sekelle ilişkilendirilmiştir. Tanı anında 75 hastada (%57,3) kardiyak kapak tutulumu mevcutken, birinci yıl izleminde 20 hastada (%29) kapak tutulumu saptanmıştır. Tanı anında 41 hastada (%31,1) nörolojik semptomlar mevcutken, birinci yıl izleminde 13 hastada (%13,7) saptanmıştır. Nörolojik şikayetleri olan hastaların bilişsel fonksiyonları değerlendirildiğinde %44,4 hastada anormal bulgular saptanmıştır. Otoantikör pozitifliği (özellikle ANA, lupus antikoagülanı) 60 hastada (%63,2), tiroid otoantikör pozitifliği 29 hastada (%30,5) saptanmıştır. Otoantikör oranları yüksek olmasına rağmen klinik yansıma yalnızca bir hastada (hipotiroidi) saptanmıştır. Taburculuk sonrası izlemde 25 hastada (%22,5) yeni hastalıklar tespit edilmiştir. Bu yeni hastalıklar arasında obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipogamaglobulinemi, immün yetmezlik, hipotiroidi, tekrarlayan baş ağrısı, kritik hastalık miyopatisi, oküler myasteni dikkat çekmiş olup, hastalar ilgili bilim dallarına yönlendirilmiştir. Ancak bu hastalıkların COVID-19 ve MIS-C ile

nedensel ilişkileri konusunda yorum yapılamamaktadır. MIS-C hastalarında yaşanan ciddi sitokin fırtınası göz önüne alındığında, gelişebilecek yeni hadiseler açısından multidisipliner yaklaşım ile uzun dönem takibi oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: MIS-C, ekokardiyografi, nörolojik sekel, prognoz

ABSTRACT

ÖZÇİLİNGİR H., P., Evaluation of Long-Term Comorbidity and Prognoses of Children with COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome, Hacettepe University Faculty of Medicine, Pediatric Health and Diseases Specialization Thesis, Ankara, 2024. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with COVID-19 is a condition characterized by high fever, multi-organ involvement and a significant increase in inflammatory markers, which usually requires hospitalization following a SARS-CoV-2 infection. MIS-C patients should be closely monitored for potential organ involvement, particularly cardiac, both at diagnosis and during follow-up. However, there are limited data in the literature regarding how frequently MIS-C patients should be followed or the complications that may develop during follow-up. Since MIS-C is a relatively new disease, long-term follow-up data for these patients are not yet available. Therefore, the aim of our study is to evaluate the demographic characteristics, clinical and laboratory findings (including autoantibodies), echocardiography and other imaging results, treatments received, treatment responses, the development of autoimmune diseases during follow-up, long-term comorbidities, and prognoses of patients diagnosed with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) associated with COVID-19. This study includes 132 MIS-C patients aged 0-18 years who were diagnosed and followed up at our hospital between April 2020 and October 2023, as well as 13 patients diagnosed and followed up with severe COVID-19 pneumonia during this period. The findings of MIS-C patients were compared with those of COVID-19 pneumonia patients and according to the dominant variant periods, before and after December 2021. Before December 2021, 98 MIS-C patients (mostly associated with the Delta variant) were identified, and after December 2021, 34 MIS-C patients (associated with the Omicron variant) were identified. Of the patients, 65.9% were male, and the median age at diagnosis was 8.2 years. When MIS-C patients were divided according to their clinical phenotypes at presentation, 43 patients (32.6%) presented with shock, 36 patients (27.3%) with a KD phenotype, and 89 patients (67.4%) with a KD-like phenotype. The most common clinical findings in MIS-C patients were fever (100%), gastrointestinal system findings (84.8%), rash (72%), and conjunctivitis (72.7%). Almost all patients had lymphopenia (0.2-1.58) at diagnosis, with a platelet count of $180 \times 10^3/\mu\text{L}$ (27-649) and a mean CRP of 18.5 mg/dL (0.5-144.7). Abnormal liver function tests were detected in 57 patients (43.2%). In severe COVID-19 pneumonia patients, the mean CRP was 5.8 mg/dL, significantly lower than in MIS-C patients ($p < 0.05$). At diagnosis, 88 MIS-C patients (67.2%) had abnormal echocardiography findings, with a mean ejection fraction of 63.1%. The most common cardiac valve involvement was mitral insufficiency, observed in 60 patients (45.8%). In severe COVID-19 patients, there was no significant decrease in systolic function, and the mean ejection fraction was significantly higher compared to MIS-C patients (EF: 72%) ($p < 0.05$). During treatment, all MIS-C patients received intravenous immunoglobulin (IVIG), steroids, and IV antibiotics. In addition, 123 patients (93.2%) received low molecular weight heparin, and 100 patients (75.8%) received aspirin. Anakinra therapy was administered to 82 patients (62.1%). The mean duration of treatment was 5 days (2-60 days) for steroids and 5 days (2-21 days) for anakinra. Intubation was required in 14 patients (10.6%), inotropic support in 44 patients (33.3%), therapeutic plasma exchange in 30 patients (22.7%), and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in 4 patients (3%). Clinical remission was achieved in 129 patients (97.7%), while 3 patients (2.3%) died. It was observed that all the patients who died were MIS-C patients who presented with shock before December 2021. Of the 95 MIS-C patients evaluated after discharge, 49 (51.6%) had sequelae. Significant sequelae included abnormal echocardiography findings (29%), decreased school performance (32.5%), and neurological symptoms (13.7%). MIS-C patients before December 2021 were associated with more sequelae. At diagnosis, 75 patients (57.3%) had cardiac valve involvement, which decreased to 20 patients (29%) in the first year of follow-up. Neurological symptoms were present in 41 patients (31.1%) at diagnosis and in 13 patients (13.7%) in the first year of follow-up. Cognitive functions were evaluated in patients with neurological complaints, with abnormal findings in 44.4% of patients. Autoantibody positivity (especially ANA, lupus anticoagulant) was detected in 60 patients (63.2%), and thyroid autoantibody positivity was found in 29 patients (30.5%). Despite the high rate of autoantibodies, clinical manifestation was observed in only one patient (hypothyroidism). During follow-up, new diseases were detected in 25 patients (22.5%). Among these new diseases, obesity, hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypogammaglobulinemia, immune deficiency, hypothyroidism, recurrent headaches, critical illness myopathy, and ocular myasthenia were noted, and patients were referred to the respective medical

specialties. However, no comments can be made about the causal relationship between these diseases and COVID-19 and MIS-C. Considering the severe cytokine storm experienced by MIS-C patients, long-term follow-up with a multidisciplinary approach is very important in terms of possible future incidents.

Keywords: MIS-C, echocardiography, neurological sequelae, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. Koronavirüsler	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patofizyoloji	6
2.1.4. Klinik Bulgular	7
2.1.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	8
2.1.6. Tanı	9
2.1.7. Tedavi	10
2.1.8. Prognoz	11
2.2. COVID-19 İlişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom (MIS-C)	12
2.2.1. Giriş	12
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Patofizyoloji	14
2.2.4. Klinik Bulgular	16
2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	18
2.2.6. Tanı	20
2.2.7. Ayırıcı Tanı	23
2.2.8. Tedavi	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışmanın Genel Özellikleri	30
3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grupları ve Özellikleri	30
3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Değerlendirilmesi	30
3.4. Çalışma Grubunun Normallığının Sınanması	33
3.5. İstatiksel Analiz	33
3.6. Etik Kurul Onayı	34
4. BULGULAR	35
4.1. MIS-C Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	35
4.2. MIS-C Hastalarının Laboratuvar Özellikleri	41
4.3. MIS-C Hastalarının Otoantikör Özellikleri	46
4.4. MIS-C Hastalarında Kalp Tutulumu ve EKO Bulguları	51
4.5. MIS-C Hastalarında İleri Kardiyak Görüntüleme	59
4.6. MIS-C Hastalarında Diğer Görüntüleme Bulguları	60
4.8. MIS-C Hastalarının Uzun Dönem Komorbidite ve Prognozları	71
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR	95
7. KAYNAKÇA	99
8. EKLER	115
EK-1. Veri Toplama Formu	115
EK-2. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Değerlendirme Raporu	118

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (<i>Angiotensin converting enzyme</i>)
ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ADE	: Antikor bağımlı alevlenme (<i>Antibody-Dependent Enhancement</i>)
AHA	: <i>American Heart Association</i>
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
AY	: Aort yetmezliği
BATS	: <i>Best Available Treatment Study</i>
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
CRP	: C-reaktif protein
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
HIDS	: Hiperimmünglobulin D Sendromu
JDM	: Juvenil Dermatomyozit
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin

IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz immünoglobulin
KH	: Kawasaki Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler sistem
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MESR-CoV	: Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>)
MIS-C	: Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MVP	: Mitral valv prolapsusu
MY	: Mitral yetmezlik
NK	: Doğal öldürücü (<i>natural killer</i>)
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PFAPA	: <i>Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis</i>
PIMS-TS	: SARS-CoV-2 ile zamansal olarak ilişkili pediatrik multisistemik enflamatuvar sendrom (<i>Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated</i>)
RCPCH	: <i>Royal College of Pediatrics and Child Health</i>
SARS	: Şiddetli akut solunum sendromu (<i>severe acute respiratory syndrome</i>)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SNİK	: Sensorinöral işitme kaybı
SS	: Standart sapma
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TSS	: Toksik şok sendromu
TY	: Triküspit yetmezliği
VOC	: Endişe verici varyantlar (<i>Variant of Concern</i>)
VOI	: Dikkate alınması gereken varyantlar (<i>Variant of Interest</i>)
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 4.1. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında ortalama CRP değerleri (mg/dL)	45
Şekil 4.2. MIS-C Hastalarında Ejeksiyon Fraksiyonu	52
Şekil 4.3. MIS-C hastalarında klinik remisyon ve mortalite.....	71

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.2. Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve Kawasaki hastalığının karşılaştırması (59).....	25
Tablo 2.3. Amerika Birleşik Devletleri'nin Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) güncel rehberine göre MIS-C'de önerilen edilen tedaviler (112).	29
Tablo 4.1. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının yaş ve tanı sürelerinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4.2. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının demografik özelliklerinin değerlendirilmesi	36
Tablo 4.3. MIS-C hastalarının başvuru anında klinik bulguları.....	37
Tablo 4.4. MIS-C hastalarının başvuru fenotipleri.....	38
Tablo 4.5. MIS-C hastalarında klinik fenotipe göre nörolojik bulgu durumunun değerlendirilmesi	39
Tablo 4.6. MIS-C hastalarında klinik fenotipe göre nörolojik bulgu durumunun değerlendirilmesi	39
Tablo 4.7. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının klinik bulgularının değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4.8. MIS-C hastalarının tanı, altıncı hafta ve birinci yılda laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	41
Tablo 4.9. MIS-C hastalarının tanı ve altıncı hafta KCFT değerlendirilmesi	42
Tablo 4.10. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	43
Tablo 4.11. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında başvuru anı CRP değerleri (mg/dL).....	46
Tablo 4.12. MIS-C hastalarında izlemde TFT ve otoantikor düzeyleri.....	46
Tablo 4.13. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının TFT ve otoantikor düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.14. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının TFT ve otoantikor düzeylerinin karşılaştırılması.....	50

Tablo 4.15.	MIS-C hastalarında tanı ve izlemdeki EKO bulguları	51
Tablo 4.16.	MIS-C hastalarında tanı ve izlemdeki ejeksiyon fraksiyonları	53
Tablo 4.17.	MIS-C hastalarında kardiyak kapak tutulum tipleri.....	53
Tablo 4.18.	MIS-C hastalarında kardiyak kapak tutulumu	54
Tablo 4.19.	MIS-C Hastalarında EKO Bulguları	54
Tablo 4.20.	Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının EKO bulgularının karşılaştırılması	55
Tablo 4.21.	Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının EF karşılaştırılması	57
Tablo 4.22.	MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının EKO bulgularının karşılaştırması	58
Tablo 4.23.	MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının EF karşılaştırması	59
Tablo 4.24.	MIS-C hastalarında kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları	59
Tablo 4.25.	MIS-C hastaları tanı anı görüntüleme bulguları.....	60
Tablo 4.26.	Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının görüntüleme bulgularının karşılaştırılması	62
Tablo 4.27.	MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında Akciğer görüntüleme bulguları karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.28.	MIS-C hastalarında tedavide kullanılan ilaçlar ve yöntemler.....	67
Tablo 4.29.	MIS-C tedavisinde kullanılan tedavi dozları.....	68
Tablo 4.30.	MIS-C hastalarında uygulanan tedavi süreleri.....	69
Tablo 4.31.	Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının tedavi uygulamalarının karşılaştırılması	69
Tablo 4.32.	Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının tedavi sürelerinin karşılaştırılması	70
Tablo 4.33.	MIS-C hastalarında klinik remisyon ve mortalite.....	71
Tablo 4.34.	MIS-C hastalarında taburculuk sonrası klinik sekel, otoantikör pozitifliği ve yeni hastalık durumu	72
Tablo 4.35.	MIS-C hastalarında taburculuk sonrası kardiyak kapak tutulumu.....	73
Tablo 4.36.	MIS-C hastalarında taburculuk sonrası nörolojik durum.....	73

Tablo 4.37. MIS-C hastalarının gelişim ve bilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirilmesi.....	74
Tablo 4.38. MIS-C hastalarında WISC-R testi sonuçları	75
Tablo 4.39. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının uzun dönem komorbidite ve prognozlarının karşılaştırılması.....	76

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Wuhan şehrinde Aralık 2019'da ortaya çıkan yeni virüse (1), Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*; DSÖ) tarafından Şubat 2020'de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlamış ve yaptığı hastalık ise Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (2). COVID-19'un küresel bir sağlık sorunu haline gelmesiyle Mart 2020'de ise DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (3).

Çocuklarda COVID-19 genellikle hafif veya asemptomatik seyir gösterirken, Nisan 2020'de, İngiltere'de Kawasaki hastalığına benzer klinik özelliklere sahip, şiddetli çoklu sistem tutulumu olan inflamatuvar bir sendrom tanımlanmıştır (4). Hastalık başlangıçta SARS-CoV-2 ile zamansal olarak ilişkili çocuklarda inflamatuvar multisistem sendromu (*Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated*, PIMS-TS) olarak adlandırılmış, daha sonra dünyanın farklı bölgelerinde benzer vakalar görüldükçe, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve DSÖ tarafından, bu hastalık çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (*Multisystem inflammatory syndrome in children*; MIS-C) olarak adlandırılmıştır (5,6).

Multisistemik enflamatuvar sendrom (*Multisystem inflammatory syndrome in children*; MIS-C), çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen, genellikle hastane yatışı gerektiren dirençli ateş, çoklu organ tutulumu ve enflamatuvar belirteçlerde belirgin yükselmenin görüldüğü hayatı tehdit eden bir durumdur (7). CDC tanı kriterlerinde yaş, ateş, hastaneye yatmayı gerektiren ciddi hastalık, laboratuvar bulgularında enflamasyon kanıtı, en az 2 sistem tutulumu, ilk belirtilerden önceki 4 hafta içinde COVID-19 enfeksiyonu kanıtı olması veya COVID-19'a maruz kalma kriterleri mevcuttur (8).

MIS-C tanısı konulan veya şüphelenilen hastaların neredeyse tamamı yatırılarak izlenmektedir ve hastaların yarısından fazlasının yoğun bakım şartlarında takibi gerekmektedir (9). Şok bulguları gösteren hastalar standart şok protokollerine göre tedavi edilmektedir. Sıvı tedavisine dirençli sıcak şok bulguları olan hastalarda

vazoaktif ilaçlar ve sol ventrikül kasılma fonksiyonları ileri derece bozulmuş olan hastalarda inotropik ilaçlar tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (10). İmmün sistemi düzenleyici ilaçlardan intravenöz immün globülin (IVIG), steroidler, interlökin (IL)-1 veya IL-6 inhibitörleri gibi biyolojik ilaçlar tedavide kullanılabilmektedir (11,12). Hastalarda tromboz riski nedeniyle aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin de kullanılmaktadır (10,12).

MIS-C hastalarının hem tanıda, hem de izlemde başta kardiyak olmak üzere gelişebilecek olası organ tutulumları açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Ancak MIS-C hastalarının ne kadar sıklıkta izlenmesi gerektiği veya izlemde gelişebilecek komplikasyonlar açısından literatürde çok az sayıda veri bulunmaktadır. Özellikle MIS-C nispeten yeni bir hastalık olması nedeniyle, bu hastaların uzun dönem takip verileri de mevcut değildir.

Ek olarak, COVID-19 pandemisinin ilk aylarından itibaren, bu hastalarda virüse verilen artmış interferon cevabının otoimmün komorbiditeleri tetiklediğine dair veriler dikkat çekmiştir (13). Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura, otoimmün tiroid hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, idiopatik inflamatuvar miyopatiler, sistemik sklerozis, Guillain-Barre sendromu ve çeşitli otoantikorların tespiti, COVID-19'un otoimmüniteyi indüklemesi sonucu görülen bazı hastalıklardandır (14). COVID-19 sonrası otoimmüniteye yatkınlık görülmesi nedeniyle, MIS-C hastalarının da otoantikor gelişimi ve ek bir otoimmun hastalık gelişimi açısından takip edilmeleri gerekmektedir.

Bu çalışmada MIS-C tanısı almış hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, tedavi yanıtları ve özellikle uzun dönem izlemlerini incelemek amaçlanmıştır. Hastaların uzun dönem izlemlerinde otoantikorların ve otoimmün hastalıkların varlığı ve gerek nörolojik gerek diğer sistemlere ait sekelleriyle birlikte prognozlarının değerlendirilmiş ve son olarak virüsün 2 farklı suşunun prognozları karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Koronavirüsler

Koronavirüs ailesi; taksonomik olarak *Coronaviridae* ailesi ve *Coronavirinae* alt ailesi altına giren; zarflı, tek zincirli ve pozitif polariteli virüsleri içeren; kuşlar, insanlar ve diğer memeliler arasında dağılım gösteren; soğuk algınlığı, pnömoni ve ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olabilen zoonotik RNA virüslerden oluşan bir virüs topluluğudur. Bu virüsler 27 ila 32 kilobaz uzunluğuyla, bilinen en büyük viral RNA genomlarına sahiptir. Koronavirüslerin zarf yüzeylerinde glikoproteinden oluşan uzantılar elektron mikroskopisinde taç benzeri görülür. Bu nedenle Latince "taç" anlamına gelen "corona" kelimesinden yola çıkılarak bu virüslere "Coronavirus" (taçlı virüs) ismi verilmiştir (15). Nidovirales takımının bir parçası olan Koronavirüsler, alt ailesi olarak *Orthocoronavirinae* ve *Torovirinae*'yi içerir. *Orthocoronavirinae* ailesi ise protein dizilerindeki farklılığa bağlı olarak dört cinse ayrılır: alfa (alfa-CoV), beta (beta-CoV), gama (gamma-CoV) ve delta (Delta-CoV) (16).

Koronavirüsler konakçıya özgüdür. Memeliler ve kuşlar da dahil olmak üzere diğer birçok omurgalının yanı sıra insanları da enfekte edebilir. Temas ve damlacık yoluyla yayıldığı bilinmektedir (17). Tipik olarak solunum yolu veya gastrointestinal hastalıklara neden olurken; aynı zamanda hepatit, peritonit, nefrit, miyokardit ve nörolojik problemlere de neden oldukları gösterilmiştir. Koronavirüsler tavuklarda, domuzlarda ve farelerde 1930'larda izole edilmişken; insanlarda ilk defa 1960'larda soğuk algınlığı olan erişkin hastalardan alınan nazal sürüntü örneklerinde tespit edilmiştir. Bu virüsler; doğal konakçılarına ve ilişkili oldukları hastalıklara göre adlandırılmıştır ve yeni virüs türlerinin ortaya çıkmasıyla sürekli gelişmektedir (2,18).

Koronavirüsler 2000'li yıllara kadar kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu tutuluyorken 2002 yılına gelindiğinde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (*severe acute respiratory syndrome CoV*; SARS-CoV); 2012 yılında ise Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (*Middle East*

respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV) iki büyük salgına sebep olmuştur. 2019 yılında ise koronavirüsün yeni bir tipi dünya çapında bir salgına neden olmuştur ve SARS-CoV'un yakın akrabası olan bu yeni koronavirüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (19).

Şu zamana kadar insanları enfekte eden toplamda yedi Koronavirüs bulunmuştur. Bunlar; insan solunum yolu koronavirüsleri (*human respiratory coronaviruses*; HCoV) HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoVHKU1, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (*severe acute respiratory syndrome CoV*, SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*; MERS-CoV) ve SARS-CoV-2'dir (15,18). Genel olarak nüfusun %2'sinin sağlıklı koronavirüs taşıyıcısı olduğu ve bu virüslerin akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5 ila %10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

2.1.2. Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki yerel sağlık birimlerinden nedeni bilinmeyen pnömoni benzeri semptomları olan hastalar bildirilmiştir. Bu yeni patojen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (*real time- Polymerase Chain Reaction*; RT-PCR) ile doğrulanıp yeni nesil dizileme (*Next Generation Sequencing*; NGS) yapıldığında; daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmış ve Ocak 2020'de 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır (1,21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu yeni virüsün yaptığı hastalığa Şubat 2020'de COVID-19 adı verilmiştir. Bu yeni virüs SARS-CoV'a benzerliği nedeniyle *Betakoronavirüs* cinsi altında kümelenmiş ve bundan dolayı adı Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) tarafından SARS-CoV-2 olarak değiştirilmiştir (2,19).

Çin'de hızlı bir şekilde epidemik hale gelen bu hastalık, Avrupa'da ilk defa 24 Ocak 2020'de, ülkemizde ise 11 Mart 2020'de saptanmıştır (22,23). Alınan önlemlere rağmen hızla yayılmaya devam eden COVID-19 hastalığı DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmiştir. Pandemi süresince SARS-CoV-2'nin çeşitli varyantları saptanmış olup, dikkate alınması gereken varyantlar (*Variant of Interest*;

VOI) ve endişe verici varyantlar (*Variant of Concern*; VOC) olarak tanımlanmıştır. DSÖ'nün verilerine göre pandemi başlangıcından bu yana beş SARS-CoV-2 VOC tespit edilmiştir. Bunlar; Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2), Omicron (B.1.1.529) varyantlarıdır. Alfa (B.1.1.7) varyantı ilk olarak Aralık 2020'de Birleşik Krallık'ta; Beta (B.1.351) varyantı Aralık 2020'de Güney Afrika'da; Gama (P.1) varyantı Ocak 2021'de Brezilya'da; Delta (B.1.617.2) varyantı Aralık 2020'de Hindistan'da; Omicron (B.1.1.529) varyantı Kasım 2021'de Güney Afrika'da bildirilmiştir (20).

İlk olarak Aralık 2020'de bildirilen Delta (B.1.617.2) varyantı Nisan 2021'de Hindistan'da ölümcül ikinci COVID-19 enfeksiyonu dalgasına sebep olmuştur (24). Kasım 2021'de Güney Afrika'da rapor edilen Omicron varyantı ise, önceki VOC'lar arasında en fazla mutasyona sahip olan varyant olarak kaydedilmiştir. Daha hızlı yayılan ve Delta varyantının yerini alan Omicron varyantının diğer varyantlara kıyasla daha hafif seyir ile ilişkili olduğu görülmüştür (25).

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ile karşılaştırıldığında SARS-CoV-2 daha hafif bir klinik tablo oluşturmaya rağmen insandan insana bulaşma oranı oldukça yüksek olması nedeniyle dünya üzerinde yıkıcı bir etkisi olmuştur. DSÖ, 26 Mayıs 2024 itibarıyla dünya çapında 775 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası ve 7 milyondan fazla ölüm bildirmiştir. Türkiye'de ise 17 milyon doğrulanmış vaka ve 100 binden fazla ölüm raporlanmıştır. Ölüm oranları SARS-CoV'de %10 ve MERS-CoV'de %35 iken SARS-CoV-2'de ise <%1 olarak saptanmıştır (26–28).

Her yaştan birey COVID-19 hastalığına yakalanma riski altındadır. Bununla birlikte, 60 yaş ve üzeri hastalar ve komorbiditesi olan hastalarda (obezite, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kronik akciğer hastalığı, sigara içme, malignite, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakil hastaları), ciddi COVID-19 hastalığı gelişme riski daha yüksektir. Yaş, COVID-19 hastalarında kötü prognozun ve ciddi hastalığın güçlü belirleyicilerinden biridir (29). CDC verileri, 50-64 yaş arası COVID-19 hastalarının, 30 yaşın altındaki yetişkinlerle karşılaştırıldığında 25 kat daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu; 65-74 yaş arası

hastalarda bu risk 60 kata; 85 yaş üstü hastalarda ölüm riskinin 340 kata çıktığını göstermiştir.

COVID-19 pediatrik hasta grubunda erişkinlere göre daha hafif bir seyir izler ve daha düşük mortalite ile ilişkilidir. Doğrulanmış COVID-19 vakalarına ilişkin toplam 105 ülkeden sağlanan yaşa göre ayrıştırılmış Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu'nun (*United Nations Children's Fund*, UNICEF) Ocak 2023 verilerine göre, bildirilen 367 milyon COVID-19 vakasının %21'i (75,3 milyon) 20 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde meydana gelmiştir. Yirmi yaşın altında bildirilen 75,3 milyon vakanın %61'ini 10-19 yaş arası ergenler, %39'unu ise 0-9 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır. Bildirilen 4,4 milyon COVID-19 ölümünün %0,4'ünü 20 yaşın altındaki çocuk ve ergenler oluşturmaktadır. 20 yaş altı kişilerde görülen ölümlerin %53'ü 10-19 yaş arası ergenler arasında, %47'si 0-9 yaş arası çocuklar arasında meydana geldiği bildirilmiştir (30).

2.1.3. Patofizyoloji

Koronavirüslerin spike (S) proteini, virüsün hedef hücrelere girişini kolaylaştırır. SARSCoV-2'nin hedef hücre yüzeyinde viral bağlanmayı kolaylaştıran reseptörünün anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) olduğu ve virüsün konakçı hücreye girişini kolaylaştıran ana proteazın ise transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) olduğu gösterilmiştir (31). Böylece SARS-CoV-2 hedefine solunum epitel hücrelerinde, özofagusta, ileumdaki enterositlerde, miyokardiyal hücrelerde, böbreğin proksimal tübüler hücrelerinde ve mesanenin ürotelyal hücrelerinde bulunan ACE2'yi tanıyarak bağlanır.

SARS-CoV-2 başlangıçta üst solunum yolu ve orofarenks salgılarından viral partiküllerin inhalasyonu yoluyla akciğerlere ulaşır ve solunum epitelyal hücrelerini enfekte eder (32). Enfeksiyonun erken evresinde, viral replikasyon doğrudan virüs aracılı doku hasarına yol açar. Geç evrede, enfekte konak hücreleri T lenfositleri, monositler ve nötrofilleri çekerek bir immün yanıtı tetikler. Tümör nekroz faktör- α (TNF α), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, IL-12 ve interferon (IFN)- γ gibi sitokinler salınır. Şiddetli COVID-19 hastalığında sitokin fırtınası görülür. Bu durum immün sistemin

aşırı aktivasyonu ve dolaşımdaki yüksek sitokin seviyeleri nedeniyle meydana gelir, lokal ve sistemik bir inflamatuvar yanıtla sonuçlanır (33,34).

SARS-CoV-2'nin ana hedefi solunum sistemidir. Hastaların solunum sisteminde doğrudan viral hasar ve mikrotrombüs birikimine yol açan perivasküler inflamasyonun bir sonucu olarak endotelit ve diffüz alveolar hasar meydana gelir (35). Kardiyak tutulum da yaygındır. Miyokard hücreleri tarafından eksprese edilen ACE2 reseptörleri, miyokarda doğrudan sitotoksositeye neden olarak miyokardite neden olabilir. IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler vasküler inflamasyona, miyokardite ve kardiyak aritmilere de yol açabilir (36). Buna ek olarak gastrointestinal sistem, hepatobiliyer, hematopoetik, renal ve merkezi sinir sistemi gibi diğer sistemleri de etkileyebilir. SARS-CoV-2 kaynaklı organ fonksiyon bozukluğu muhtemelen doğrudan viral toksisite, vaskülitin neden olduğu iskemik hasar, tromboz, immün disregülasyon ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) düzensizliği gibi mekanizmaların bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (37).

2.1.4. Klinik Bulgular

COVID-19'un klinik spektrumu asemptomatik hastalıktan, mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize klinik hastalığa kadar değişmektedir (20).

Semptomatik hastaların çoğu ateş, öksürük ve nefes darlığı şikayetleriyle başvurur. Diğer semptomlar arasında miyalji, halsizlik, burun akıntısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve kusma, karın ağrısı, diyare, koku ve tat kaybı yer alır (29). Yakınmalar farklı organ sistemlerinin tutulumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Gastrointestinal sistem yakınmaları sıklıkla mevcuttur. Bulantı, kusma ve diyare gibi daha sık görülen yakınmalara ek olarak akut kolestaz, hepatit, pankreatit gelişen olgular bildirilmiştir (38). Nörolojik sistem tutulumuna bağlı olarak nöbet, ensefalopati, deliryum, serebral enfarktüs; kardiyovasküler sistem tutulumuna bağlı olarak miyokardit, perikardit, şok, aritmi, pulmoner emboli ve ağır hastalık seyri sırasında akut böbrek hasarı görülebilmektedir (39,40).

Hastalığın şiddeti asemptomatik, hafif, orta ve ciddi hastalık olmak üzere dört sınıfa ayrılmıştır. Hastalığın orta şiddette olduğunu gösteren durumlar akut bronşit, bronşiolit, pnömoni, gastroenterit, dehidratasyon; ciddi şiddette olduğunu gösteren durumlar ise akut respiratuvar distres sendromu, solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, akut karaciğer yetmezliği, ensefalopati/ensefalit, miyokardit, perikardit, sepsis, şok, tromboembolizm, yoğun bakım ünitesine yatış veya mekanik ventilasyon gereksinimi olarak kabul edilmiştir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu yenidoğan dahil olmak üzere tüm yaş gruplarındaki çocuklarda görülür ve her iki cinsiyeti de benzer oranlarda etkilemektedir. Pediatrik hastalarda ağır seyirli ve ölümcül vakalar bildirilmiş olmasına rağmen çoğu olgunun asemptomatik veya ciddi olmayan hafif semptomlarla seyrettiği görülmüştür. Koronavirüsün varyantlarına göre değişmekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Mart 2020 ile Aralık 2021 arasında yapılan SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 18 yaşından küçük yaklaşık 83bin olgunun incelemesinde, hastaların %66'sının asemptomatik, %27'sinin hafif, %5'inin orta ve %2'sinin ciddi seyir gösterdiği saptanmıştır (41).

Yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocukların şiddetli COVID-19 geçirme olasılığı daha düşüktür. Bu durum öncelikle çocukların hipertansiyon, diyabet ve kronik akciğer hastalığı gibi ciddi komorbidite prevalanslarının daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir (42). Öne sürülen diğer hipotezlerden bazıları; çocuklarda virüsün temizlenmesine yardımcı olan daha güçlü bir mukozal doğal immün sistemin olması, mikroanjiyopati ve tromboz ile ilişkilendirilen nötrofillerin erişkinlere kıyasla daha düşük seviyelerde olması, sitokin fırtınası geliştirme eğiliminin daha düşük olması, daha yüksek oranda naif ve regülatuar T hücrelerinin olması, ACE2 reseptörünün çocuk ve yetişkin solunum yollarında farklı ekspresyonu, BCG ve KKK gibi canlı aşılardan koruyucu hedef dışı etkileri ve çocuklarda yetişkinlere göre daha sağlıklı vasküler yapılar olması olarak sayılabilir (43).

2.1.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda tam kan sayımında lökositoz, lenfopeni, nötrofili görülür. Bunun yanı sıra artmış C-reaktif protein (CRP), eritrosit

sedimentasyon hızı (ESH), serum ferritin, IL-6, laktat dehidrojenaz (LDH), D-dimer, prokalsitonin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), troponin ve kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB) düzeyleri en yaygın anormalliklerdir (44).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu genellikle pnömoni ile prezente olurken bazı hastalarda semptomlar ortaya çıkmadan görüntüleme bulguları saptanabilmektedir. Bu nedenle akciğer röntgeni, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) gibi radyolojik görüntülemeler sıklıkla kullanılır (45). Pediatrik COVID-19 hastalarının toraks BT görüntülemesi %36 oranında normal saptanırken en sık görülen patolojik toraks BT bulguları buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon ve pnömonik infiltrasyonlardır. Buna ek olarak pediatrik COVID-19 hastalarında akciğer görüntüleme bulgularının erişkin hastalara göre daha nadir ve hafif olduğu raporlanmıştır (46,47).

2.1.6. Tanı

COVID-19 tanılı veya muhtemel COVID-19 olan bir hasta ile teması olan asemptomatik kişilerin temastan en az beş gün sonra, COVID-19 hastalığı klinik bulguları olan kişilerin ise beklemeksizin test edilmesi önerilmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonun tanısı, viral nükleik asidin gösterilmesine dayalı RT-PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (*nucleic acid amplification test*, NAAT) veya protein antijenini tespit eden testler ile konulur. Ancak her iki test de hastalığın erken döneminde negatif çıkabilir.

RT-PCR testi COVID-19 tanısı için altın standarttır. Antijen testleri ise daha az duyarlı olup genellikle 15-30 dakika içinde sonuç veren hızlı testlerdir. Antijen testlerinde pozitif sonuçlar doğru ve güvenilirdir ancak asemptomatik hastalarda RT-PCR testine kıyasla virüs tespit etme olasılığı daha düşüktür. Bu nedenle tek bir negatif antijen testi COVID-19 enfeksiyonunu dışlayamaz (48,49).

Serolojik testler ise kanda SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immünoglobülin (Ig) A, IgM ve IgG antikorlarının tespitinde kullanılmaktadır. Tespit edilebilir antikor düzeylerine semptomların başlangıcından en az bir hafta sonra ulaşılır. COVID-19 hastalığı sürecinde ise RT-PCR testinin tek başına duyarlılığı azalmaktadır. RT-PCR

testiyle birlikte serolojik testlerin kullanılması, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların tespitinin duyarlılığını %99'a kadar arttırdığı gösterilmiştir (50).

2.1.7. Tedavi

Öncelikle SARS-CoV-2 enfeksiyonun yayılmasını kontrol etmek için COVID-19 şüphesi olan veya hastalığı doğrulanan kişinin izolasyonu gereklidir. El yıkama, temas ve damlacık önlemleri alınmalıdır.

Ulusal Sağlık Enstitüleri (*National Institutes of Health*; NIH)'ne göre, COVID-19'un patogenezi yönlendiren iki ana süreç, hastalığın erken evresinde virüsün replikasyonu ve sonraki evrede SARS-CoV-2'ye karşı düzensiz bağışıklık/enflamatuvar yanıtın sistemik doku hasarına yol açmasıdır. Bu nedenle, rehberler hastalığın erken evresinde viral replikasyonu durdurmak için antiviral ilaçları ve daha sonraki evrede immünomodülatörleri önermektedir.

Remdesivir, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration*; FDA) tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanan tek antiviral ilaçtır.

COVID-19'lu çocukların tedavisine ilişkin yeterli klinik araştırma verileri bulunmaması nedeniyle çocukların terapötik yönetimine yönelik önerilerin çoğu yetişkinlerde yapılan klinik araştırmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. NIH kılavuzuna göre hafif/ orta şiddette COVID-19 hastalığı olup hastane yatışı olmayan pediatrik hastaların tedavisinde risk gruplarına göre; riskten bağımsız semptomatik hastalarda ve düşük/orta riskli hastalarda destek tedavi; yüksek riskli hastalarda 12 yaş altında ritonavirle güçlendirilmiş nimatrelvirin, 12 yaş üstü hastalarda ise ritonavirle güçlendirilmiş nimatrelvirin ya da remdesivir önerilir.

COVID-19 hastalığı olup hastane yatışı olan hastalarda ise kontraendikasyon olmadıkça 12 yaş üstü hastalarda profilaktik antikoagülan kullanımı; 12 yaş üzerinde olup şiddetli COVID-19'a ilerleme ihtimali olan çocuklar için remdesivir; izlemde oksijen ihtiyacı olup HFNC, NIMV, IMV ihtiyacı olan çocuklar için remdesivire ek olarak deksametazon; deksametazon başlandıktan sonra oksijenizasyonda hızlı iyileşme sağlanamayan çocuklarda ise baricitinib veya tocilizumab (anti IL-6) kullanılması önerilir.

Türkiye’de remdesivir, favipravir, ritonavir, hidroksiklorokin, kortikosteroidler, tocilizumab ve anakinra COVID-19 tedavisinde kullanılmış ajanlardır. Merkezimiz olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi’nde pandemi sırasında yalnızca ağır ve kritik durumdaki pediatrik vakaların hastaneye yatırışı yapılmıştır ve antiviral bir ajanla tedavi edilmiştir. Ülkemizde remdesivirin temini zor olmasından ötürü favipravir merkezimizde ana antiviral ajan olarak tercih edilmiştir. Tedavi protokolünde favipravir, metilprednizolon (MPZ) ve antimikrobiyal tedaviler birlikte kullanılmıştır (51). Standart doz MPZ alıp hastalık şiddetinde artış olan hastalarda steroid dozu artırılmış ve hiperenflamasyondan kurtulmak için anakinra tedavisi eklenmiştir (52).

COVID-19’a karşı aşılar da salgının kontrol altına alınmasında çok önemli bir rol oynamıştır. İlk COVID-19 aşısı 14 Aralık 2020’de piyasaya sürülmüştür. DSÖ verilerine göre şu zamana kadar toplamda 5.47 milyar aşı uygulanmıştır (53). 12 yaş üzeri çocuklarda Pfizer-Biontech COVID-19 aşısının uygulanması ilk olarak Kanada’da ve ABD’de Mayıs 2021’de başlamışken, 5-11 yaş arası çocuklarda aşılama Ekim 2021’de FDA onayının ardından başlamıştır (54). Türkiye’de ise 12 yaş üzeri çocuklarda COVID-19 aşılması Eylül 2021’den itibaren başlamıştır (55). Yapılan araştırmalar pediatrik hastalarda aşının hastaneye yatmayı gerektiren ciddi hastalıklara karşı oldukça koruyucu olduğunu bildirmiştir (56). Öte yandan COVID-19 aşılarının MIS-C’ye karşı etkinliği de oldukça yüksektir (57).

2.1.8. Prognoz

COVID-19’un prognozu, hastanın yaşı, hastalığın başvuru anındaki şiddeti, komorbiditeler, tedavinin ne kadar hızlı uygulanabildiği ve tedaviye yanıt gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Aralık 2023 UNICEF verilerine göre rapor edilen 4,4 milyon COVID-19 ölümünün %0,4’ü (17.400’ün üzerinde) 20 yaş altı çocuk ve ergenlerde meydana gelmiştir. 17.400’den fazla ölümün %53’ü 10-19 yaş arası ergenlerde, %47’si 0-9 yaş arası çocuklarda meydana gelmiştir (58).

2.2. COVID-19 İlişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom (MIS-C)

2.2.1. Giriş

COVID-19 pandemisinin zirvede olduğu Nisan 2020’de Birleşik Krallık ve İtalya’da, çocukları ve ergenleri etkileyen, COVID-19 ile ilişkili yeni bir hiperenflamatuvar bozukluğu tasvir eden, şiddetli Kawasaki hastalığı (KH) ve toksik şok sendromuna (TSS) ile benzer belirtilerle başvuran vakalar rapor edilmiştir (59). Birleşik Krallık’ta Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH) tarafından bu vakalar SARS-CoV-2 ile zamansal olarak ilişkili pediatrik multisistemik enflamatuvar sendrom (*Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated*, PIMS-TS) olarak adlandırılmıştır (60). Ardından Mayıs 2020’de ABD’de ve diğer ülkelerde benzer vakalar bildirilmiştir (61). Dünya çapında daha fazla vaka ortaya çıktıkça, CDC ve DSÖ tarafından bu hastalık çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (*Multisystem inflammatory syndrome in children*; MIS-C) olarak adlandırılmıştır (59).

MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra çocuklarda ve ergenlerde ortaya çıkan; uzamış ateş, multi organ tutulumu ile seyreden, şiddetli semptomlara yol açan, tipik olarak hastaneye yatış gerektiren, ciddi bir hiperenflamatuvar hastalıktır. Gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik, renal, nörolojik, solunum ve mukokutanöz bulguların eşlik ettiği ateş ile karakterizedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuk ve ergenlerdeki nadir görülen bir komplikasyonudur. Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çoğunlukla hafif/ asemptomatik seyretmesi ve erişkinlere kıyasla daha az test edilmeleri nedeniyle MIS-C insidansını belirlemek güçtür (62).

ABD’de yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış 21 yaşından küçük olan hastalarda MIS-C insidansı 10.000 kişide 3-4 olarak tahmin edilmiştir (63). Yeni virüs varyantlarının ortaya çıkışı, SARS-CoV-2 aşısı, hastaların immünolojik yanıtları ve tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler nedeniyle pandemi

sürecinde MIS-C insidansı değişmiştir. Daha fazla bulaştırıcı olmasına rağmen özellikle Omicron varyantı sonrası MIS-C'nin önceki varyantlara göre insidansının azaldığı ve daha hafif seyirli olduğu gözlemlenmiştir (64). İngiltere'de yapılan bir çalışmada MIS-C vakalarının, Alfa varyantı dönemine kıyasla aşılama öncesi Delta varyantı döneminde %56; aşı sonrası Delta varyantı döneminde %66; Omicron varyantı döneminde ise %95 azaldığı görülmüştür. MIS-C insidans oranlarına bakıldığında ise Alfa varyantı döneminde 100.000'de 231; aşı öncesi Delta varyantı döneminde 100.000'de 102; aşı sonrası Delta varyantı döneminde 100.000'de 79; Omicron varyantı döneminde 100.000'de 12 vaka rapor edilmiştir (65).

MIS-C'nin görülme oranları farklı coğrafi bölgeler arasında da değişiklik göstermektedir. Avrupa, ABD, Afrika, Güney Asya ve Orta Doğu'da, Doğu Asya ülkelerine kıyasla daha fazla sayıda vaka rapor edilmiştir (65).

MIS-C vakalarında azalma geniş aşılama kampanyası sonrası göze çarpmıştır. Delta varyantı sırasında ABD'de yapılan bir vaka kontrol çalışması, iki doz Pfizer-BioNTech sonrasında MIS-C'yi önlemede aşı etkinliğinin %91 olduğunu bildirmiştir. Bu sebeple aşılama önerilmektedir (66). MIS-C insidansı aşısız bireylerde 3400'de 1 iken, aşı olan ve aşıya rağmen enfeksiyon geçirenler arasında 9900'de 1 olarak bulunmuştur. Bu durum, MIS-C insidansındaki azalmanın hem enfeksiyon oranındaki azalmadan hem de aşıya rağmen MIS-C riskinde azalmadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (67).

MIS-C hastalarının değerlendirildiği toplam 123 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hastaların ortalama yaşı $8,1 \pm 2,37$ yıl ve %58,1'i erkek olarak saptanmıştır. Yine bu meta-analizde MIS-C hastalarının yaklaşık %20'sinde özellikle respiratuvar ve nöromuskuler olmak üzere altta yatan komorbiditelerinin olduğu; %18 hastanın ise fazla kilolu veya obez olduğu görülmüştür (68). MIS-C'den etkilenen çocuklarda obezite, daha fazla hiperenflamatuvar yanıt ve endotel, adiposit ve makrofaj aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (69).

Alfa varyantının hakim olduğu dönemdeki MIS-C vakalarını inceleyen, toplamda 68 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik incelemede ise MIS-C hastalarının %87'sinin şok kliniği ile gittiği, %73'ünün yoğun bakım ünitesine (YBÜ)

yatırıldığı, %1,9 hastanın ise kaybedildiği gösterilmiştir (7). Türkiye’de Mart 2020 ile Nisan 2021 arasında MIS-C tanısı alıp YBÜ’de izlenen hastaların değerlendirildiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise mortalite %5 olarak saptanmıştır (70). Delta ve Omicron varyantlarının hakim olduğu dönemdeki MIS-C hastalarında şok varlığı, hastane yatış süresi, YBÜ yatış oranlarında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (71).

2.2.3. Patofizyoloji

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun pik yapmasından 2-6 hafta sonra MIS-C vakalarının zirve yapması ve MIS-C’li hastaların çoğunun SARS-CoV-2 için nazofaringeal sürüntülerinin negatif, serolojilerinin ise pozitif olması MIS-C hastalığının bir post-enfeksiyöz komplikasyon olduğunu düşündürmektedir.

Farklı ırk ve etnik gruplarda MIS-C yatkınlığının değişken olması hastalık patofizyolojisinde genetik ve konak faktörlerinin önemini göstermektedir (67).

MIS-C’nin kesin patofizyolojisi aydınlanmamış olmakla birlikte hastaların çoğunluğunun immünmodülatör ajanlarla büyük ölçüde iyileştiği göz önüne alındığında, özellikle doğal bağışıklık sistemini içeren post-enfeksiyöz bir immün disregülasyon söz konusudur (63).

NLRP3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing 3), inflamazom aktivasyonu ve buna bağlı olarak IL-1 β yolağının aktivasyonu, IL-6, IL-8, IL-18, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinlerde artışla birlikte meydana gelen sitokin fırtınası patogeneizde önemli bir rol oynar. Bu immün disregülasyon MIS-C hastalarında görülen endotel disfonksiyonuna, kapiller kaçağa, çoklu organ tutulumuna ve özellikle de kardiyak hasara yol açar (72).

Yapılan çalışmalarda MIS-C hastalığının akut döneminde IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ düzeylerinde artış, T ve B hücre alt gruplarında ise azalma görülmüştür. MIS-C hastalarına kıyasla Kawasaki hastalığında (KH) daha yüksek IL-6 ve IL-17A seviyeleri saptanmış olup bu durum iki hastalık arasında farklı bir patogeneze olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, Kawasaki hastalığına benzer şekilde, otoantikor aracılı immün komplekslerin, kompleman ve Fc- γ reseptör

aktivasyonu yoluyla endotel hasarına yol açabileceği düşünülmektedir. MIS-C hastalarının IVIG'e verdiği yanıt da bu düşüncüyü desteklemektedir (59).

Başka bir hipotez ise, moleküler taklit ile bir süperantijenin MIS-C sürecinde önemli bir rol oynayarak self-reaktif T hücrelerini tetikleyebilmesidir. MIS-C ile toksik şok sendromu (TSS) arasında önemli bir klinik örtüşme vardır. TSS en sık stafilokokal enterotoksin B ve streptokokal mitojenik ekzotoksin Z gibi bakteriyel süperantijenler tarafından tetiklenir. Benzer şekilde SARS-CoV-2'nin de TSS'ye neden olduğu bilinen başka bir süperantijene çok benzeyen süperantijen motifini kodladığı gösterilmiştir. MIS-C'de de TSS'de olduğu gibi süperantijene maruz kalma, yaygın T hücre aktivasyonuna ve çoklu organ hasarıyla sonuçlanan proenflamatuvar sitokin salınımına neden olur (73).

MIS-C'nin patogeneğinde T hücresi biyolojisindeki çeşitli anormalliklerin rol oynadığı vurgulanmaktadır. Doğal öldürücü (*Natural Killer*- NK) hücreler ve CD8+ T hücreler, viral enfeksiyonlarda birbirini düzenleyebilen önemli sitotoksik hücrelerdir. MIS-C vakalarında NK hücrelerinin azalması, CD8+ T hücrelerinin normal işlevini bozarak enflamatuvar bir ortamın oluşumuna katkıda bulunabilir. Ayrıca, MIS-C hastalarında T hücresi homeostazisinin önemli bir aracısı olan CCL22 seviyeleri düşük saptanmıştır; bu durum regülatuvar T hücre yanıtının zayıflamasına ve kontrolsüz inflamasyona yol açabilir (74). Öte yandan, MIS-C'de aktive olan vasküler CX3CR1+ CD8+ T hücrelerinin varlığı, vasküler patolojiyi destekleyen bir mekanizma olarak öne çıkmıştır. CX3CR1, CX3CL1 ligandına bağlanan bir kemokin reseptörüdür ve bu ligand-reseptör etkileşiminin kardiyovasküler hastalıkta rol oynadığı bulunmuştur. Bu bulgular, MIS-C'nin patogeneğinde T hücresi yanıtındaki anormalliklerin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (75).

MIS-C'li hastaların SARS-CoV-2'ye karşı uygun antikor yanıtı geliştirdikleri gösterilmiştir. Özellikle nötralize edici antikorlar mevcut olmasına rağmen, MIS-C'nin patogeneğine katkıda bulunduğu düşünülen birçok B hücresi biyolojisi anomalisi bulunmaktadır (76). MIS-C ve şiddetli akut COVID-19 vakaları karşılaştırıldığında, MIS-C'de CD86'nın artışı, HLA-DR ve CD25'in düşük düzeyde ifade edilmesi, düşük B hücresi düzeyleri ve artmış plazmablast düzeyleri gözlenmiştir. MIS-C'nin patogeneğinde muhtemelen önemli bir otoimmün bileşen bulunmaktadır. MIS-C'li

hastalarda kardiyovasküler, gastrointestinal ve endotelial antijenlere karşı IgG ve IgA otoantikörleri ile otoimmün hastalıklarla da ilişkisi bilinen anti-La otoantikörlerinin varlığı tespit edilmiştir. Bu otoantikörler, CD64 ile etkileşime geçerek inflamasyon ve doku hasarına neden olabilir (77). Ayrıca IL-1RA'ya karşı otoantikörlerin aşırı IL-1 β sinyalleşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (78). Bu bulgular, MIS-C'nin patogeneğinde otoimmün bir bileşenin önemli olabileceğini göstermektedir.

SARS-CoV-2, antikörlerin Fc reseptörleri aracılığıyla olgunlaşmamış makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bazı fagositik hücreleri enfekte ederek hücrel tropizmi genişletebilir. Bu süreç, antikor bağımlı alevlenme (*Antibody-Dependent Enhancement, ADE*) olarak bilinir ve MIS-C hastalarında SARS-CoV-2 antikörlerinin erken dönemdeki yüksek seviyelerinin semptomların artan şiddetiyle ilişkili olabileceği klinik gözlemlerle desteklenmektedir (79).

2.2.4. Klinik Bulgular

MIS-C tanısı alan çocuklar geniş bir yelpazede klinik özellikler, değişken hastalık şiddeti ve farklı organ tutulumları ile prezente olur. MIS-C genellikle yüksek ateşin eşlik ettiği multisistemik tutulum gösteren; gastrointestinal, mukokutanöz, kardiyorespiratuvar veya nörokognitif semptomlarla ani bir başlangıç gösterir (80).

Yapılan bir meta-analizde, hastaların %99,4'ünde en az 5 gün süren ateş görülmüştür.

Gastrointestinal semptomlar %85,6 ile MIS-C hastalarında en sık görülen bulgular arasındadır. Hastaların %58,4'ünde karın ağrısı, %57,5'inde kusma ve %50,4'ünde ishal saptanmıştır (7). Ayrıca hastaların %18,7'si ciddi karın ağrısı ve safralı kusma ile akut karını taklit eden bir tabloyla başvurmuştur. 385 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir sistematik incelemede, gastrointestinal semptomu olan hastaların %31'inde akut karın bulguları saptanmıştır. Bu hastaların yarısına laparotomi yapıldığı ve bu yapılan laparotomilerin yarısının gereksiz işlem olduğu rapor edilmiştir. Apandisit ve obstrüktif ileus gibi gerçek cerrahi aciller %23,6 vakada doğrulanmıştır. Mezenterik lenfadenit, terminal ileit, serbest abdominal sıvı, paralitik ileus ve bağırsak duvar kalınlığı artışı cerrahi olmayan ve MIS-C'de

görülen diğer gastrointestinal tanılardır (81). Olguların çoğu medikal tedaviden fayda görmektedir (82).

Kardiyovasküler sistem tutulumu MIS-C hastalarının yaklaşık %80'inde görülür. En sık görülen kardiyovasküler bulgular taşikardi (%77), hipotansiyon (%60), miyokardit (%41) ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (%40). Perikardiyal efüzyon %22 sıklığında görülür. Ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar koroner arter dilatasyonu (%11), koroner arter anevrizması (%10) ve %30'un altında azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%7) olup vakaların az bir kısmını oluşturur (7). Viral miyokarditten kaynaklanan miyokard hasarına bağlı atriyal veya ventriküler fibrozisin aritmi riskini arttırdığı düşünülmektedir. Aritmiler MIS-C'nin nispeten nadir bir komplikasyonudur ve insidansı büyük ölçüde değişkenlik göstermekle birlikte bazı çalışmalarda %7 ile %60 arasında insidans oranı bildirilmiştir (83).

Döküntü, çilek dili, kuru çatlak dudaklar, nonpürülan konjonktivit gibi mukokutanöz bulgular MIS-C'li hastaların yaklaşık %75'inde görülmektedir (59). Mukokutanöz semptomlar 0-5 yaş arası çocuklarda, 13-20 yaş arasındaki ergenlere göre daha sık görülmektedir (80).

Solunum yolu semptomları hastaların yarısında görülmektedir. En sık görülen bulgular dispne (%26,7), öksürük (%13), radyolojik infiltrasyonlardır (%35,5). COVID-19 hastalığının aksine solunum sistemi semptomları MIS-C'de daha az yaygındır ve yoğun bakım ünitesine yatışın nadir bir sebebidir (7,12).

MIS-C'li çocuklarda nörolojik tutulumlar sıktır. Hastaların çoğunda nörolojik tutulum geçicidir ancak ciddi tutulum ve ölümcül vakalar da rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada MIS-C hastalarının %25'inin nörolojik muayenelerinde anormal bulgulara rastlanmıştır (84). Etkilenen çocukların çoğunda hafif ve kısa süreli semptomlar görülmüştür. Baş ağrısı, letarji, konfüzyon ve irritabilite en sık görülen semptomlar arasındadır (85). Motor, koordinasyon ve yürüme anormallikleri de sık karşılaşılan durumlardır. Hastaların daha az bir kısmında ise ensefalopati, fokal nörolojik bulgular, nöbet, inme ve meningoensefalit tespit edilmiştir. Trombotik komplikasyonlar COVID-19 hastalığına (%2,1) nazaran MIS-C'de (%6,5) daha yaygındır (86).

MIS-C hastalarında böbrek hasarı yaklaşık %20 oranında görülmekle birlikte nadiren renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulur (87). MIS-C’de böbrek hasarının olası nedenleri arasında kalp disfonksiyonu, hipovolemi, sitokin fırtınası, endotel disfonksiyonu, rabdomiyoliz ve nefrotoksik ilaçlar yer alır. Akut böbrek hasarı olan MIS-C’li hastaların mortalitesi daha yüksek olduğu görülmüştür (88).

MIS-C hastalarının %25’inde eşlik eden hastalıklar mevcuttur: en yaygın olanları ise obezite, solunum yolu hastalıkları ve kardiyak hastalıklardır.

2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

MIS-C hastalarında hastalığa özgü tanı koydurucu bir laboratuvar tetkiki yoktur. Hastalığı destekleyen kan sayımı, biyokimyasal, kardiyak ve hiperenflamatuvar bulgular mevcuttur.

Tam kan sayımında anemi, lökositoz, lenfopeni, nötrofili ve trombositopeni sıklıkla saptanır.

C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), D- dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin ve interlökin (IL)-6 dahil olmak üzere akut faz reaktanlarında artış görülür. Proenflamatuvar sitokinlere yanıt olarak öncelikle karaciğerden tarafından salgılanan CRP, fibrinojen ve ferritin artışı sistemik hiperenflamasyonun kanıtıdır. ESR serum proteinlerinin bileşimini, özellikle de fibrinojen seviyelerini yansıtır ve genellikle önemli ölçüde yüksektir. Prokalsitonin başlangıçta yüksek olsa da devam eden bakteriyel süperenfeksiyon olmadığı sürece genellikle zirve değerinden sonraki saatlerde düşüş eğilimi gösterir.

Kardiyak belirteçlerden troponin ve BNP’de (*Brain natriuretic peptide*) artış görülür. Yüksek troponin ve BNP’ye ek olarak, MIS-C’de artmış D-dimer ve Von Willebrand faktör (vWF) antijeninin varlığı vaskülopatiyi düşündürmektedir.

LDH, trigliserid, ALT, AST düzeylerinde yükselme, hiponatremi ve hipoalbuminemi ise diğer yaygın görülen laboratuvar bulguları arasındadır.

Artan ferritin, D-dimer, LDH, çözünebilir IL-2 reseptörü (sIL-2R), IL-18 ortaya çıkan makrofaj aktivasyon sendromunu (MAS) işaret ediyor olsa da tam gelişmiş MAS yaygın bir bulgu değildir. MIS-C'li çocuklarda hematopoetik kök hücreler üzerindeki etkiler yoluyla lenfopoezi azalttığı bilinen artmış IL-6 seviyelerine ikincil olabilecek ciddi lenfopeni gelişir. Vakaların çoğunda serum IL-1 seviyeleri artmasa da, IL-1'in rolü göz ardı edilemez (72).

Multisistemik tutulum gösteren MIS-C hastalığında spesifik bir görüntüleme bulgusu yoktur.

Gastrointestinal semptomlar MIS-C hastalarında en sık görülen bulgular arasında olup özellikle akut karın bulguları olan hastalara Abdomen US/ Abdomen BT gibi abdominal görüntüleme yapılmaktadır. Bu görüntülemelerde en sık saptanan bulgular arasında bağırsak duvarlarında kalınlaşma, karın içi serbest sıvı, hepatomegali, safra kesesi duvarında ödem, mezenterik lenf nodları ve böbreklerde ekojenite artışı yer almaktadır (89).

Kardiyak tutulum MIS-C izleminde oldukça önemlidir. Tanı anında ve izlemde elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO)'dan yararlanılmaktadır. MIS-C'de EKG'nin rolü hakkında oldukça az rapor bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda MIS-C hastalarının yaklaşık %55'inde EKG anormallikleri bulunmaktadır (90). En sık rapor edilen EKG bulguları arasında nonspesifik ST ve T dalgası anormallikleri, PR aralığında uzama ve birinci derece atriyoventriküler (AV) blok bulunmuştur (91). En sık saptanan EKO bulguları ise azalmış sol ventrikül (LV) fonksiyonları, dilatasyon ve anevrizma dahil koroner arter anormallikleri, perikardiyal efüzyon ve mitral kapak yetmezliğidir (90,92). EKO, MIS-C'nin takibinde de önem taşımaktadır. Tanı anında koroner arter bulgusu olan hastalara haftalık; sistolik fonksiyonlarda azalma ve miyokardit bulguları olan hastalarda ise aylık EKO kontrolü yapılması önerilmektedir. Tanı anında normal sistolik fonksiyon gösteren ve normal koroner arter bulguları olan hastalara ise iki hafta içerisinde yeni gelişebilecek bulgular açısından kontrol EKO görüntüleme yapılması önerilmektedir (90). Ek olarak, tanı anında koroner arter anormallikleri, sistolik disfonksiyonu, miyokarditi olan hastalarda ventriküler fonksiyon değerlendirmesi ve ventriküler disfonksiyonun altında yatan patolojik mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmak için kardiyak bilgisayarlı tomografi

(BT)/ kardiyovasküler manyetik rezonans görüntülemelerden (MRG) yararlanılmaktadır (93).

MIS-C’de COVID-19 hastalığına nazaran hastaların çoğunda normal akciğer radyografi bulguları saptanmaktadır. En sık görülen akciğer radyografi bulguları arasında perihiler/peribronşial kalınlaşma, plevral efüzyon, pulmoner konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri ve atelektazi gibi bulgular yer almaktadır (94).Yapılan toraks BT görüntülemelerinde en sık saptanan bulgular buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon ve plevral efüzyon olduğu gösterilmiştir (95).

MIS-C’de beyin tutulumu daha az sıklıkta görülmekle birlikte olağandışı değildir. Beyin MRG, MIS-C sonrası nörolojik defisitlerin değerlendirilmesinde önemli bir değere sahiptir ve daha ileri tedaviye rehberlik edebilir (90).

2.2.6. Tanı

MIS-C’nin spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Hastalığın tanısı hastanın semptomlarına ve ayırıcı tanıların dışlanmasına dayanır. Laboratuvar testleri bu süreçte yardımcı olur.

MIS-C hastalarının tanısında DSÖ ve CDC tarafından farklı vaka tanımları önerilmiştir. Bu vaka tanımları yüksek enflamatuvar belirteçleri olan çocuklarda ateş varlığını, multisistem organ tutulumunu, yakın zamanda geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonun veya SARS-CoV-2 maruziyetinin kanıtını ve alternatif tanıların dışlanmasını içerir. İki tanım arasındaki farklar; yaş (DSÖ için ≤ 19 yıl, CDC için < 21 yıl), ateşin süresi (DSÖ için en az 3 gün, CDC için 1 gün), CDC için hastaneye yatış gerektirmesi ve CDC için daha kapsamlı ve spesifik laboratuvar kriterlerinin olmasıdır (80). Tablo 2.1’de DSÖ ve CDC vaka tanımları gösterilmiştir.

Tablo 2.1. MIS-C vaka tanımları

	CDC (8)	DSÖ (96)
Yaş	<21 yaş	0-19 yaş
Ateş	≥ 24 saat boyunca $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ veya ≥ 24 saat boyunca subjektif ateş	≥ 3 gün boyunca ateş
Klinik belirtiler	Aşağıdakilerin her ikisi: 1. Ağır hastalık (hastaneye yatış gerektiren) 2. ≥ 2 organ sistemi tutulumu	Aşağıdakilerden en az 2 tanesi: 1. Döküntü, konjonktivit ve mukokutanöz enflamasyon belirtileri 2. Hipotansiyon veya şok 3. Kardiyak tutulum 4. Koagülopati 5. Akut gastrointestinal sistem semptomları
İnflamasyon	Enflamasyonun laboratuvar kanıtı (Aşağıdakilerden en az bir tanesi) 1. $\uparrow$ CRP 2. $\uparrow$ ESH 3. $\uparrow$ Fibrinojen 4. $\uparrow$ Prokalsitonin 5. $\uparrow$ D-dimer 6. $\uparrow$ Ferritin 7. $\uparrow$ LDH 8. $\uparrow$ IL-6 9. Nötrofili 10. Lenfopeni 11. Hipoalbuminemi	Enflamatuvar belirteçlerde artış (herhangi birisi) 1. $\uparrow$ ESH 2. $\uparrow$ CRP 3. $\uparrow$ Prokalsitonin
SARS-CoV-2 ilişkisi	Tanı anında veya yakın zamanda aşağıdakilerden bir tanesi: 1. Pozitif PCR sonucu 2. Pozitif seroloji 3. Pozitif antijen testi 4. Önceki dört hafta içinde COVID-19 teması	COVID-19 kanıtı için aşağıdakilerden bir tanesi: 1. PCR ile pozitif 2. Pozitif antijen testi 3. Pozitif seroloji 4. Muhtemel COVID-19 teması
Dışlama	Alternatif tanımlar	Diğer enfeksiyöz nedenler

CDC: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; COVID-19: coronavirüs hastalığı 2019;

CRP: C-reaktif protein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; LDH: laktat dehidrojenaz; IL-6: interlökin-6; PCR: polimeraz zincir reaksiyon

MIS-C'den şüphelenilen hastalarda serolojik testler ve nazofaringeal sürüntü ile alınan PCR testlerinin yapılması önerilmektedir. Hastaların yaklaşık %80-90'ında SARS-CoV-2 serolojisi (COVID-19 IgG), yaklaşık %20-40'ında COVID-19 PCR testi pozitif saptanmaktadır (97). Bununla birlikte, SARS-CoV-2 için pozitif serolojiler, aşılama oranlarındaki artış ve geçirilmiş doğal enfeksiyon sıklığındaki artış nedeniyle MIS-C tanısı için destekleyici olmaktan uzaklaşmaktadır. SARS-CoV-2 için başvuru anındaki seropozitiflik oranı önemli ölçüde artmıştır. Bundan dolayı MIS-C tanısı koymadan önce mevcut kliniği açıklayabilecek diğer enfeksiyöz nedenlerin dışlanması önerilmektedir.

Ateş, MIS-C'nin sık görülen önemli klinik belirtilerinden olup çocukluk çağında görülen diğer ateşli hastalıklara göre daha uzun süreli ve daha yüksek dereceli olma eğilimindedir. Amerikan Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology*; ACR), SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirme öyküsü ya da SARS-CoV-2 maruziyet öyküsü olan veya MIS-C açısından anlamlı olabilecek semptom ve bulguları olan hastalarda, dirençli ateşin MIS-C ve alternatif tanılar açısından değerlendirmeye alınmasını önermektedir (97). Diğer klinik bulgular mukokutanöz bulgular, miyokardiyal disfonksiyon, şok, lenfadenopati, gastrointestinal ve nörolojik semptomlar gibi nonspesifik bulgular olup alternatif tanılar dışlanıp hastalar MIS-C açısından değerlendirilmelidir.

Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda birinci basamak testler arasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ESH, CRP ve SARS-CoV-2 PCR veya serolojik değerlendirme yer almaktadır. Birinci basamak testlerde CRP ≥ 3 mg/dL veya ESH ≥ 40 mm/saat olup ve ek olarak lenfosit sayısı $<1000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $<150.000/\text{mm}^3$, hiponatremi (<135 mmol/L), hipoalbuminemi veya nötrofil bulgularının birinin eşlik ettiği hastalarda ikinci basamak testlerin yapılması önerilmiştir (97). İkinci basamak testler arasında periferik yayma, prokalsitonin, ferritin, LDH, BNP, troponin, D-dimer, fibrinojen, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trigliserid, tam idrar tetkiki, SARS-CoV-2 serolojisi (ilk basamakta yapılmadıysa), EKG ve ekokardiyografi bulunur. Nedeni bilinmeyen şok kliniği olan hastalarda ise tüm testlerin zaman kaybetmeden yapılması önerilmiştir (4,98).

2.2.7. Ayırıcı Tanı

MIS-C'nin ayırıcı tanısı Kawasaki hastalığı (KH), adenovirüs enfeksiyonu, sepsis, toksik şok sendromu (TSS), Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, otoimmün bozukluklar, ilaç reaksiyonları ve sistemik klinik belirtileri içerir (99).

Kawasaki Hastalığı

Fenotipik benzerliği nedeniyle ayırıcı tanılar arasında KH, MIS-C için en önemli ayırıcı tanıdır.

KH, çocukluk çağında görülen yaygın vaskülitlerden olup orta boy arterleri etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda edinsel kardiyovasküler hastalığın önde gelen bir nedenidir (100). Zamanında tedavi edilmezse, KH'li hastaların %25'e kadarı koroner arter anevrizmaları da dahil olmak üzere kalıcı koroner arter lezyonları geliştirebilir. Bu hastalar, koroner trombüs, stenoz, miyokard iskemisi, iskemik kaynaklı aritmi ve ani ölüme kadar ilerleyebilirler (101).

AHA, 2004 yılında, KH'nin tanı, tedavi ve uzun dönem yönetimi için rehber yayınlamıştır. Temel klinik bulgulara dayanarak vaka tanımını karşılayan hastalara komplet (klasik) KH teşhisi konulmaktadır. Bulguları KH'yi düşündüren ancak vaka tanımını karşılamayan hastalarda, diğer klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular sonucunda inkomplet (atipik) KH tanısı konulmaktadır (100).

Klasik KH tanısı, ateşin en az 5 gün sürdüğü ve aşağıdaki 5 temel klinik özellikten en az 4'ünün birlikte bulunduğu durumlarda konulmaktadır. Koroner arter tutulumu mevcutsa, dörtten az özelliği olan hastalar da KH olarak sınıflandırılmaktadır.

Bu klinik özellikler:

1. Dudaklarda eritem ve çatlama, çilek dili ve/veya orofaringeal mukozada eritem,
2. Eksüdasız bilateral bulber konjonktival kızarıklık,

3. Makülopapüler, yaygın eritroderma veya eritema multiforme benzeri döküntü,
4. Akut fazda el ve ayaklarda eritem ve ödem ve/veya subakut fazda periungal soyulma,
5. Genellikle tek taraflı servikal lenfadenopatidir ($\geq 1,5$ cm çapında).

Uzun süreli açıklanamayan ateş, <4 ana klinik bulgu ve uyumlu laboratuvar veya ekokardiyografik bulgulara sahip her hastada inkomplet KH düşünülmelidir. Klasik KH'nin <4 klinik özelliği ile ≥ 5 gün ateş olup CRP ≥ 3 mg/dL ve/veya ESH ≥ 40 mm/saat iken pozitif ekokardiyografi bulgusu ya da aşağıdaki laboratuvar bulgularının 3 veya daha fazlası varsa bu hastalarda tedavi planlanmalıdır.

Bu laboratuvar bulguları:

1. Yaşa göre anemi
2. 7 gündür devam eden ateş sonrası trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9/L$
3. Albumin $\leq 3g/dL$
4. Yüksek ALT seviyesi
5. Lökosit sayısı $\geq 15 \times 10^9/L$
6. İdrarda lökosit $\geq 10/ml$ olmasıdır (100).

KH'li hastalarda koroner arter değerlendirilmesi için cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre standartlaştırılmış Z skorları kullanılmaktadır.

Z- Skoru sınıflandırılması:

1. Tutulum yok: Z skoru <2
2. Dilatasyon: Z skoru 2-2,5 veya başlangıçta <2 olup takipte Z skorunda ≥ 1 azalma
3. Küçük anevrizma: Z skoru $\geq 2,5$ ile <5
4. Orta anevrizma: Z skoru ≥ 5 ile <10 ve boyutu <8 mm
5. Büyük anevrizma: Z skoru ≥ 10 veya boyutu ≥ 8 mm olacak şekilde uyarlanmıştır (100).

MIS-C'li hastaların %15-50'sinin klasik veya atipik KH tanı kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir (102). Klinik özelliklerinin çoğu örtüşmekle birlikte her iki hastalık çeşitli yönlerden farklılık göstermektedir. KH, Doğu Asya'da yaygın görülen bir hastalık iken MIS-C olgularının küçük bir kısmını Asya ırkından çocuklar oluşturmaktadır. KH tipik olarak infant ve küçük çocukları (ortalama 2,6 [1,5-5,6] yıl) etkilemekte (103) iken MIS-C hastaları genellikle daha büyük çocuklarda (ortalama yaşı $8,1 \pm 2,37$ yıl) görülmektedir (68). Gastrointestinal semptomlar, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve şok MIS-C hastalarında KH'na kıyasla daha sıklıkla görülürken, KH'de tipik olarak görülen koroner arter anevrizmaları MIS-C'de daha nadir olup daha kısa sürede düzelmektedir (7,104). Tablo 2.2'de MIS-C ve KH'nin özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 2.2. Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve Kawasaki hastalığının karşılaştırması (59)

	MIS-C	Kawasaki Hastalığı
Tanı yaşı	~ 10 yaş	< 5 yaş
Etnik yatkınlık	Siyahi, Hispanik	Asyalı
Cinsiyet	Erkek > kız	Erkek > kız
Yoğun bakım yatışı ve introp desteği	> %50	~ %5
Başvuru yakınmaları	Ateş, gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma, ishal)	Döküntü, konjonktivit, oral mukozal değişiklikler
Kardiyovasküler tutulum	Miyokardit, sol ventrikül disfonksiyonu, koroner arter anevrizmaları (nadir)	Koroner arter anevrizmaları
Gastrointestinal sistem	~ %85	~ %35

MIS-C; Çocuklarda COVID-19 İlişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom, KH: Kawasaki hastalığının

Diğer Ayırıcı Tanılar:

Aşılama oranlarının ve doğal geçirilen enfeksiyonların artışı sonucu SARS-CoV-2 seropozitifliğinde artış olup MIS-C'ye benzer şekilde cilt ve mukozal tutulum ile farklı organ sistemlerini tutabilen enfeksiyöz nedenlerin dışlanması daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle genel durumu orta ve ağır olan hastalarda solunum yolu sürüntü örneklerinden solunum yolu enfeksiyonlarının viral etkenlerine yönelik PCR

testleri, boğaz kültürü, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi enfeksiyonlar açısından seroloji testleri yapılmalı, alınan örneklerde diğer solunum yolu patojenlerinin tespit edilmesinin tanıyı dışlamayacağı akılda tutulmalıdır.

Ağır COVID-19 hastalığı da MIS-C ile benzer klinikler gösterebildiğinden ayırıcı tanıya girer. Ancak farklı organ sistem tutulumları başta olmak üzere ayırt edici bazı noktalar mevcuttur. SARS-CoV-2 antikor seviyeleri MIS-C hastalarında akut COVID-19 hastalarına göre daha yüksektir. MIS-C hastalarının çoğu daha önce sağlıklı olan çocuklar iken akut ağır COVID-19 hastalarının büyük bölümünde altta yatan bir komorbidite mevcuttur. Mukokutanöz bulgular, gastrointestinal sistem semptomlar, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve şok MIS-C’de sıklıkla rapor edilen bulgular arasında olup, akut ağır COVID-19 olgularında nadiren görülmektedir (104). Solunum sistemi yakınmaları MIS-C olgularında nadiren görülebilmekle birlikte özellikle akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), pnömoni gibi şiddetli pulmoner tutulum akut ağır COVID-19 için karakteristiktir (105).

Sepsis hastalarda dirençli ateş, çoklu organ tutulumu ve şok ile ağır MIS-C vakalarına benzer bir kliniğe neden olur. Bu nedenle özellikle orta ve ağır kliniği olan hastalardan kan kültürü, idrar kültürü, gaita kültürü gibi uygun mikrobiyolojik örneklerin alınması önemlidir (106).

Ateş, enflamasyon ve multisistemik tutulum olan TSS da ayırıcı tanılar arasında yer alır. MIS-C ve TSS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada TSS hastalarında MIS-C hastalarına göre daha fazla döküntü, akut böbrek hasarı, hipotansiyon, şok ve yoğun bakım yatışı görüldüğü raporlanmıştır (107).

Hiperenflamasyonla karakterize ve yaşamı tehdit edebilen durumlar olan Hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. HLH genellikle daha önce sağlıklı olan çocuklarda enfeksiyonlar sonrası tetiklenirken, MAS ise altta yatan romatolojik hastalıkları olan çocuklarda ortaya çıkar. Her iki durum da MIS-C'ye benzer şekilde çoklu organ tutulumları, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar, sitopeniler ve nörolojik belirtiler ile kendini gösterir. MIS-C'de kardiyak ve gastrointestinal bulgular yaygınken, HLH'de genellikle hastalık sürecinin bir parçası

değildir. Yapılan çalışmalarda HLH hastalarında T hücre aktivasyonunun ve enflamasyonun şiddetinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (108).

2.2.8. Tedavi

MIS-C hastalarında tedavinin amacı öncelikle şok ve diğer yaşamı tehdit eden durumlarda hastaları stabilize etmek ardından koroner arter anevrizmaları, miyokardiyal fibroz/ skarlaşma ve kardiyak iletim bozukluklarını içeren uzun dönem sekelleri önlemektir. KH'de elde edilen tecrübe ile hastalarda antienflamatuvar ve immünmodülatör tedavi uygulamalarında başarı elde edilmiştir; ancak standardize edilmiş bir tedavi protokolü yoktur (97).

Hastalarda çoklu sistemik tutulum olması, miyokardiyal disfonksiyon ve şok gelişmesi, ayırıcı tanısında enfeksiyöz ve romatolojik hastalıklar bulunması nedeni ile hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Enfeksiyon hastalıkları, romatoloji, kardiyoloji, hematoloji, nöroloji, yoğun bakım ve acil tıp uzmanları tanı ve tedavi sürecinde birlikte yönetmelidir.

MIS-C'nin KH ve akut miyokardite benzerliği nedeniyle ilk olgularının yayınlandığı zamandan beri IVIG ve glukokortikoidler en sık kullanılan immünmodülatör tedaviler olmuştur (61). Koroner arter tutulum riskini azaltmak, antiviral, antienflamatuvar ve immünmodülatör etkileri amacıyla KH'ye benzer şekilde IVIG'in 2gr/kg dozunda verilmesi önerilmektedir. Glukokortikoidlerin MIS-C tedavisinde IVIG tedavisine ek olarak kullanımın, tedavi başarısızlığı riskini azalttığı, yoğun bakım yatış süresini azalttığı, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (109). Amerikan Romatoloji Derneği, tek başına glukokortikoid tedavisinin koroner arter anevrizması üzerine uzun dönem sonuçlarını gösteren yeterince çalışma olmaması nedeniyle birinci basamak tedavide IVIG ve glukokortikoidlerle kombinasyon tedavi önermektedir (97).

Hiperenflamasyon ile karakterize olan MIS-C'de pediatrik hiperenflamatuvar sendromların tedavisinde de sıklıkla kullanılan Anakinra (rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti), hastalığın tanımlandığı ilk dönemlerden itibaren

kullanılmaktadır (98). Ağır MIS-C olgularında infliksimab tedavisinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (110).

Amerikan Romatoloji Derneği MIS-C hastalarına başlangıç tedavisi olarak 2 gr/kg IVIG ve 1-2 mg/kg metilprednizolon tedavisini intravenöz (iv) olarak verilmesini önermektedir. IVIG dozunun ideal vücut ağırlığına göre hesaplanması ve tek seferde 100 gr dozunun aşılması önerilmiştir. Metilprednizolon yerine eşdeğer dozda farklı steroid preparatlarının kullanılabileceği, hafif olgularda veya steroid tedavisi için kontrendikasyonu olan hastalarda tek başına IVIG tedavisinin birinci basamak tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak bu hastaların yakın gözlemi ve kötüleşme gözlenmesi halinde ikinci basamak tedavilere geçilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Tedaviye rağmen dirençli ateş ve/veya devam eden son organ tutulumu olması refrakter hastalık olarak tanımlanmıştır. Refrakter hastalık durumunda 10-30 mg/kg/gün olacak şekilde yüksek doz steroid, yüksek doz anakinra (>4 mg/kg/gün) veya MAS özellikleri göstermeyen hastalarda infliksimab tedavisi önerilmiştir (97).

Şok ile başvuran hastalar da MIS-C tedavi rehberlerine göre tedavi edilmeli, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda öncelikle epinefrin tercih edilmelidir (111)

Amerika Birleşik Devletleri'nin Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) rehberine göre önerilen edilen tedaviler (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines) Tablo 2.3'te özetlenmiştir (112).

Tablo 2.3. Amerika Birleşik Devletleri'nin Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) güncel rehberine göre MIS-C'de önerilen edilen tedaviler (112).

Başlangıç immünmodülatör tedavisi
• IVIG 2 g/kg intravenöz (IV) (toplam doz maksimum 100 gr) ile düşük veya orta doz metilprednizolon (1-2 mg/kg/gün) IV^a veya eşdeğer dozda başka bir glukokortikoid. • Glukokortikoid tekli tedavi (IVIG kontrendike olduğunda ya da ulaşılamadığında) • IVIG tekli tedavi (glukokortikoid kontrendike olduğunda).
Yoğunlaştırma immünmodülatör tedavisi
• İlk immünmodülatör tedaviyi aldıktan sonra 24 saat içinde iyileşme görülmeyen refrakter MIS-C'li çocuklar için yoğunlaştırma tedavisi önerilir. Aşağıdakilerden herhangi biri kullanılabilir (alfabetik sıraya göre listelenmiştir): • Yüksek doz anakinra 5-10 mg/kg IV veya günde bir kez subkutan • Yüksek doz glukokortikoid^b (örn. metilprednizolon 10-30 mg/kg/gün IV veya eşdeğer glukokortikoid) • İnfliksimab^c 1 doz için 5-10 mg/kg IV
Antitrombotik tedavi
• Düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün, maksimum 81 mg/gün doza kadar) PO, Kanama için risk faktörü olmayan tüm hastalarda • Aşağıdaki klinik senaryolardan birine giren hastalar için antikoagülasyon: • AHA'nın KH kılavuzlarına göre büyük KAA'ları olan hastalar için terapötik antikoagülasyon. • Kanama için risk faktörü olmayan orta ila şiddetli LV disfonksiyonu olan hastalar için terapötik antikoagülasyon. • Büyük KAA'ları veya orta ila şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu olmayan MIS-C hastaları için tromboz ve kanama için risk faktörlerini göz önünde bulundurarak profilaktik veya terapötik antikoagülasyonu hasta bazında değerlendirilmelidir.
^a Tedavi süresi değişebilir. ^b Şiddetli hastalığı olan bazı hastalarda, yoğunlaştıran immünmodülatör tedavi daha yüksek doz glukokortikoidler ve infliksimab veya anakinra ile ikili tedaviyi içerebilir. Anakinra ve infliksimab birlikte verilmemelidir. ^c İnfliksimab makrofaj aktivasyon sendromu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Genel Özellikleri

Çalışma retrospektif nitelikte olup, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Nisan 2020- Ekim 2023 tarihleri arasında tanı alan, 132 MIS-C hastası ve 13 Ağır COVID-19 Pnömonisi hastası olmak üzere toplamda 145 hasta incelenmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grupları ve Özellikleri

MIS-C hasta grubuna dahil edilme kriterleri:

- DSÖ'nün vaka tanımına göre MIS-C tanısı almış olmak
- 18 yaş altı olmak
- MIS-C tanısı almış olup Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne yatışı yapılmış olmak

Ağır COVID-19 Pnömonisi grubuna dahil edilme kriterleri:

- SARS-CoV-2'ye bağlı pnömoni tanısıyla solunum desteği almak
- SARS-CoV-2 pnömonisinin radyolojik özelliklerini ve semptomlarını göstermek
- SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olmak
- 18 yaş altı olmak
- Ağır COVID-19 Pnömonisi tanısı almış olup Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne yatışı yapılmış olmak

3.3. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi tanısıyla yatırılarak tedavisi yürütülmüş, hastanenin kendi veri sisteminde klinik ve laboratuvar kayıtları bulunan ve dahil etme kriterlerini karşılayan toplamda 145 hasta alınmıştır. Çalışmada MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının başvuru esnasındaki, yatış dönemindeki ve

taburculuk sonrası altıncı hafta ve birinci yıl poliklinik kontrollerindeki verileri incelenmiştir. Hastalar çocuk sağlığı ve hastalıkları araştırma görevlisi, pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı, pediatrik romatoloji uzmanı, pediatrik kardiyoloji uzmanı, pediatrik nöroloji uzmanı ve pediatrik acil ve yoğun bakım uzmanı tarafından muayene edilmiştir.

Hastaların verilerini oluşturan klinik anamnez ve izlemleri, laboratuvar değerleri ve radyolojik görüntülemeleri *Nucleus* veri sisteminden taranarak retrospektif olarak elde edilmiştir. Bazı hastalar dış merkezlerden tedavisi başlanmış olarak sevk alındığından dolayı, hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar değerlerine *e-Nabız* sistemi üzerinden ulaşılarak analizlerde kullanılmıştır.

Başvuru anındaki verilerde; hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, başvuru şikayetleri, klinik bulguları, laboratuvar bulguları, aldıkları tedaviler ve tedavi süreleri, ekokardiyografi ve diğer radyolojik görüntülemeleri incelenmiştir. Taburculuk sonrası verilerde hastaların altıncı hafta ve birinci yıldaki laboratuvar bulguları, yeni gelişen şikayetleri, ekokardiyografi ve mevcut şikayetlerine yönelik radyolojik görüntülemeleri incelenmiştir. Ekokardiyografik ölçümler 2017 AHA kılavuzuna göre yapılmış, koroner arter tutulumu AHA kılavuz kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Koroner arterlerde, koroner arter çapı z skoru <2 ise normal, 2-2,5 arasında ise dilatasyon, >2,5 anevrizma olarak sınıflandırılmıştır (100). Ekokardiyografide CDC tanımlamasına göre EF değerinin <%55 olması düşük EF olarak tanımlanmıştır (8).

Başvuru anındaki klinik bulgular arasında ateş, döküntü, konjonktivit, karın ağrısı, kusma, ishal, oral-mukozal değişiklikler, lenfadenopati, elde-ayakta ödem, elde-ayakta soyulma, artrit, nörolojik bulgular, solunum sıkıntısı, hepatomegali, splenomegali ve renal tutulum yer almaktadır. Başvuru anında inotrop desteğine ve 20 mL/kg'dan fazla sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyulan hastalar şok kliniğinde gelen MIS-C hastaları olarak değerlendirilmiştir. AHA kılavuz kriterlerine göre klasik ve inkomplet KH kriterlerini karşılayan hastalar, KH fenotipinde gelen MIS-C hastaları ve KH benzeri fenotip ile gelen MIS-C hastaları olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvar incelemelerinde başvuru esnasında tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, akut faz reaktanları, koagülasyon parametreleri, kardiyak parametreler ve serolojik tetkikler yer alırken; taburculuk sonrası poliklinik kontrollerinde bu tetkiklere ek olarak hastalarda otoimmün hastalık birlikteliği olabileceğinden tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör tetkikleri de (ANA, anti-dsDNA, ENA, ANCA, C3, anti kardiyolipin IgM/IgG, anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgM/IgG, lupus antikoagülanı, anti tiroid peroksidaz antikoru ve anti tiroglobulin antikör) eklenmiştir.

Görüntüleme yöntemi olarak tanı anında hastaların mevcut şikayetine yönelik posteroanterior akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi, abdomen ultrasonografisi, abdomen bilgisayarlı tomografisi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları incelenmiştir. Akciğer görüntülemelerinde pnömoni, plevral efüzyon, atelektazi, buzlu cam görünümü, pnömotoraks ve ARDS bulguları incelenmiştir. Abdomen görüntülemelerinde hepatomegali, splenomegali, bağırsak duvar kalınlığında artış ve intraabdominal sıvı artışı bulguları incelenmiştir. Beyin görüntülemede ise yapısal anomaliler ve eşlik edebilecek diğer patolojiler açısından değerlendirme yapılmıştır.

Tanı anında tüm hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Ekokardiyografik incelemede EF yüzdesi, sistolik fonksiyonlar, perikardiyal efüzyon, kardiyak kapak tutulumu, koroner arter tutulumu ve miyokardit bulguları kaydedilmiştir. MIS-C hastalığı fenotip olarak Kawasaki hastalığına benzemesinden ötürü ekokardiyografik incelemede bulgusu olan hastalara olası koroner arter ve miyokard etkilenmelerinin daha detaylı değerlendirilmesi amacıyla kardiyak BT veya MRG incelemesi yapılmıştır. Taburculuk sonrasında poliklinik kontrollerine gelen tüm hastalarda altıncı hafta ve birinci yıllarında kontrol ekokardiyografik inceleme değerlendirilmiştir.

Hastalar taburculuk sonrası sekel gelişimi açısından izleme alınmıştır. Anormal EKO bulgularının olması, nörolojik şikayetlerinin olması, okul başarısında azalma, kliniğe yansıyan otoantikör pozitifliği olması ve hipotiroidi gibi durumlar sekel olarak kabul edilmiştir.

Taburculuk sonrası poliklinik kontrollerinde hastalar nörolojik şikayetler ve okul başarısında düşme açısından sorgulanmıştır. Nörolojik şikayet tarifleyen hastalar gelişim ve bilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Altı yaşından küçük olan hastalar Denver 2 Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) veya Erken Gelişim Evreleri (EGE) testi ile; 6-16 yaş arasında olan hastalar ise Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) testi ile değerlendirilmiştir. DGMT pediatrik nöroloji uzmanı tarafından, WISC-R ise klinik psikolog tarafından yapılmıştır.

Çalışmanın sonunda MIS-C hastalarının laboratuvar, ekokardiyografik ve akciğer görüntüleme bulguları Ağır COVID-19 pnömonisi hastalarıyla karşılaştırılmıştır. Dünya çapında Aralık 2021 öncesinde Delta varyantı hakimken, Aralık 2021 sonrasında Omicron varyantı hakim olmuş ve MIS-C hastalığının seyri hafiflemiştir. Bu sebeple MIS-C hastaları Aralık 2021 öncesi ve sonrası olarak gruplandırılmış ve hastalığının seyri varyantlar arasında karşılaştırılmıştır.

3.4. Çalışma Grubunun Normalliğinin Sınanması

Klinik ölçümlerin betimsel istatistikleri ve normallik sınanma sonuçları verilmiştir. Ölçümlerin, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için yapılan bir işlem çarpıklık ve basıklık değerlerinin hesaplanmasıdır. Ölçümlerden elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (113). Ölçümlerde normal dağılımı sağlamayan değişkenler tespit edilmiştir. Normal dağılımı sağlayan ölçümler için parametrik testler, sağlamayan ölçümler için ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır.

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{ss}$), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Normallik varsayımının uygun görüldüğü durumlarda parametrik testler, uygun olmadığı gözlenen durumlarda parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Çalışmada belirlenen ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında

bağımsız gruplar t/Mann Whitney, gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde ki kare (χ^2) tekrarlı ölçümlerde Friedman ve McNemar testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık p değerinin 0,05'ten küçük olma ihtimali olarak kabul edilmiştir.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından 02.04.2024 tarihinde, SBA 24/278 Araştırma No ve 2024/07-43 Karar numarasıyla verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. MIS-C Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Bu çalışmaya Nisan 2020- Ekim 2023 tarihleri arasında tanı alan, yaşları 0-18 yaş arasında değişen, 132 (%91) MIS-C hastası ve 13 (%9) Ağır COVID-19 Pnömonisi hastası olmak üzere toplamda 145 hasta dahil edilmiştir. MIS-C hastalarının hepsi CDC ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterlerini karşılamaktadır. Aralık 2021'den itibaren dünya çapında Delta varyantının azalıp Omicron varyantı hakim olmasıyla MIS-C ve COVID-19 pnömonisi seyrinde iyileşme görülmüştür. Bu nedenle MIS-C hastaları Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası olacak gruplar halinde değerlendirilmiştir. MIS-C hastalarının 98'i (%74,2) Aralık 2021 öncesinde, 34'ü (%25,8) Aralık 2021 sonrasında tanı almıştır.

MIS-C hastalarının başvuru anında ortalama tanı yaşı $8,38 \pm 4,52$ iken, Ağır COVID-19 Pnömonisi olan hastalarda $9,25 \pm 5,73$ 'tür. Tanı yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). MIS-C hastalarına ortalama $5,61 \pm 5,18$ günde tanı konulurken, Ağır COVID Pnömonisi hastalarında bu süre $2,31 \pm 1,03$ gün olup istatistiksel olarak daha kısa sürede tanı konulmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.1. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının yaş ve tanı sürelerinin değerlendirilmesi

	Tanı						P
	MIS-C (n=132)		Ağır COVID-19 Pnömonisi (n=13)		Toplam (n=145)		
	Min-Max(M)	Ort±ss	Min-Max(M)	Ort±ss	Min-Max(M)	Ort±ss	
Şikayet yaşı	0,2-17,6 (8,2)	8,36±4,52	1,6-17,4 (9,9)	9,24±5,73	0,1-17,6 (8,3)	8,44±4,63	0,515
Tanı yaşı	0,2-17,6 (8,2)	8,38±4,52	1,6-17,4 (10)	9,25±5,73	0,2-17,6 (8,3)	8,46±4,63	0,519
Tanı süresi (gün)	0-37 (5)	5,61±5,18	1-4 (2)	2,31±1,03	0-37 (4)	5,32±5,04	0,000*

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; t/MannWhitney testi

Tablo 4.2. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

		Tanı						p
		MIS-C (n=132)		Ağır COVID-19 Pnömonisi (n=13)		Toplam (n=145)		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	87	65,9	6	46,2	93	64,1	0,224
	Kadın	45	34,1	7	53,8	52	35,9	
Aralık 2021	Önce	98	74,2	10	76,9	108	74,5	0,999
	Sonra	34	25,8	3	23,1	37	25,5	
Akrabalık	Var	9	6,8	4	30,8	13	9,0	0,018*
	Yok	123	93,2	9	69,2	132	91,0	
Kororbidite durumu	Var	35	26,5	12	92,3	47	32,4	0,000*
	Yok	97	73,5	1	7,7	98	67,6	
COVID-19 PCR	Negatif	126	95,5	0	0,0	126	86,9	x
	Pozitif	6	4,5	13	100,0	19	13,1	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MIS-C hastalarında erkek cinsiyet (%65,9), Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında ise kadın cinsiyet (%53,8) daha sık görülmüştür. MIS-C hastalarının ebeveynlerinde akrabalık oranı %6,8 iken, Ağır COVID-19 Pnömonisi olan hastalarda bu oran %30,8 olarak görülmüştür. Komorbidite durumu ise MIS-C hastalarında %26,5, Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında ise beklendiği üzere yüksek (%92,3) saptanmıştır. Akrabalık durumu ve komorbidite olması Ağır COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ağır COVID-19 Pnömonisi olan hastaların hepsinde başvuru anında SARS-CoV-2 PCR testi pozitif iken, MIS-C hastalarının yalnızca 6'sında (%4,5) pozitiflik saptanmıştır. MIS-C hastalarının 126'sında (%95,5) başvuru anında COVID ELISA IgG pozitifliği tespit edilmiştir.

MIS-C hastalarındaki görülen komorbiditeler astım, Tip 1 DM (*Diabetes Mellitus; Diyabet*), subklinik hipotiroidi, FMF (*Familial Mediterranean Fever; Ailevi Akdeniz Ateşi*), PFAPA (*Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis; Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit Sendromu*), JDM (*Juvenil*

Dermatomiyozit), HIDS (Hiperimmünglobulin D Sendromu), inkomplet Kawasaki, LRBA defekti, rabdomiyosarkom, Asperger, gelişme geriliği, ve SNIK (Sensorinöral işitme kaybı) iken; Ağır COVID Pnömonisi olan hastalarda görülen komorbiditeler RAG1 mutasyonu (Omenn Sendromu), özofagus atrezisi, trakeomalazi, NBAS eksikliğine bağlı karaciğer yetmezliği, astım, fallot tetralojisi, gelişme geriliği, SNIK, AML (Akut Miyeloid Lösemi), laringeal hemanjiyom, vezikoüreteral reflüye sekonder kronik böbrek yetmezliği, SLE (Sistemik Lupus Eritamatozus), CARD1 defekti, STAT1 defekti gibi ön planda immün yetmezlik tipi olan hastalıklar olduğu görülmüştür.

Tablo 4.3. MIS-C hastalarının başvuru anında klinik bulguları

Klinik bulgular		n	%
Ateş	Var	0	100,0
	Yok	132	0
Döküntü	Var	95	72,0
	Yok	37	28,0
Lenfadenopati	Var	55	41,7
	Yok	77	58,3
Konjonktivit	Var	96	72,7
	Yok	36	27,3
Oral-mukozal değişiklik	Var	89	67,4
	Yok	43	32,6
Elde-ayakta soyulma	Var	12	9,1
	Yok	120	90,9
Elde-ayakta ödem	Var	20	15,2
	Yok	112	84,8
Gastrointestinal sistem bulgusu	Var	112	84,8
	Yok	20	15,2
Karın ağrısı	Var	110	83,3
	Yok	22	16,7
İshal	Var	63	47,7
	Yok	69	52,3
Kusma	Var	83	62,9
	Yok	49	37,1
Solunum sıkıntısı	Var	25	18,9
	Yok	107	81,1
Nörolojik bulgu	Var	41	31,1
	Yok	91	68,9
Renal bulgu durumu	Var	12	9,1
	Yok	120	90,9
Renal bulgu tipleri	Makroskopik hematüri	1	8,3
	Prerenal ABY	7	58,3
	Renal ABY	4	33,3

Tablo 4.3. (Devamı) MIS-C hastalarının başvuru anında klinik bulguları

Klinik bulgular		n	%
Hipotansiyon	Var	55	41,7
	Yok	77	58,3
Hepatomegali	Var	27	20,5
	Yok	105	79,5
Splenomegali	Var	1	0,8
	Yok	131	99,2
Artrit/ Artralji	Var	2	1,5
	Yok	130	98,5
Diğer klinik bulgular	Var	11	8,3
	Yok	121	91,7
Diğer klinik bulgular	Heliotropik rash	1	9,1
	Hipertansiyon	1	9,1
	Kalça ağrısı- Sakroileit	1	9,1
	Kemik ağrısı	1	9,1
	Kilo kaybı	2	18,2
	Skrotal ödem	3	27,3
	Sol ayakta nekrotik yara	1	9,1
	Steven Johnson	1	9,1
	Sendromu		

MIS-C hastalarında en sık görülen klinik bulgular: ateş (%100), gastrointestinal sistem bulguları (%84,8), döküntü (%72), konjonktivit (%72,7) ve oral-mukozal değişiklikler (%67,4) olarak saptanmıştır. Hastaların organ tutulumlarına bakıldığında karın ağrısı (%83,3), kusma (%62,9), ishal (%47,7) ve diğer gastrointestinal semptomlardan herhangi birini gösteren toplamda 112 hasta (%84,8) saptanmış olup gastrointestinal sistemin en sık tutulan organ olarak öne çıktığı görülmektedir.

MIS-C'nin en önemli organ tutulumlarından olan kardiyovasküler sistem tutulumuna bakıldığında; hipotansiyon %41,7, BNP'de yükselme %60,6, EKO'da anormal bulgular %67,2 ve inotrop ihtiyacı %33,3 hastada saptanmıştır.

Tablo 4.4. MIS-C hastalarının başvuru fenotipleri

		n	%
Şok kliniğinde gelen MIS-C hastaları	Var	43	32,6
	Yok	89	67,4
KH fenotipinde gelen MIS-C hastaları	Var	36	27,3
	Yok	96	72,7
KH benzeri fenotipte gelen MIS-C hastaları	Var	89	67,4
	Yok	43	32,6

MIS-C hastaları başvuru anındaki klinik fenotiplerine göre ayrıldığında, şok kliniği ile gelen 43 hasta (%32,6), KH fenotipi ile gelen 36 hasta (%27,3), KH benzeri fenotipi ile gelen 89 hasta (%67,4) saptanmıştır.

Diğer sık görülen bulgular lenfadenopati (%41,7), nörolojik bulgular (%31,1), hepatomegali (%20,5), solunum sıkıntısı (%18,9), elde-ayakta ödem (%15,2), elde-ayakta soyulma (%9,1) ve renal tutulum (%9,1)'dur. Nadir saptanan bulgular ise splenomegali, artrit, heliotropik rash, hipertansiyon, sakroileit, kilo kaybı, skrotal ödem, sol ayakta nekrotik yara ve Steven Johnson sendromu olarak saptanmıştır.

Tablo 4.5. MIS-C hastalarında klinik fenotipe göre nörolojik bulgu durumunun değerlendirilmesi

		MIS-C Grup						p
		Şok kliniğinde gelen MIS-C hastaları		Kawasaki fenotipinde gelen MIS-C hastaları		Kawasaki benzeri fenotipte gelen MIS-C hastaları		
		n	%	n	%	n	%	
Nörolojik bulgu durumu- Tanı	Var	18	41,9	5	13,9	23	25,8	0,018*
	Yok	25	58,1	31	86,1	66	74,2	

Tablo 4.6. MIS-C hastalarında klinik fenotipe göre nörolojik bulgu durumunun değerlendirilmesi

		Nörolojik bulgu durumu- Tanı				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Şok kliniğinde gelen MIS-C hastaları	Var	18	43,9	25	27,5	0,096
	Yok	23	56,1	66	72,5	
KH fenotipinde gelen MIS-C hastaları	Var	5	12,2	31	34,1	0,016*
	Yok	36	87,8	60	65,9	
KH benzeri fenotipte gelen MIS-C hastaları	Var	23	56,1	66	72,5	0,096
	Yok	18	43,9	25	27,5	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Toplamda 41 hastada nörolojik bulgular saptanmış olup, bu bulgular arasında konfüzyon, baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, halüsinasyon, kas güçsüzlüğü, fasial

asimetri, ataksi, idrar inkontinansı, kasılma, nöbet, distoni, görmede bozulma ve artmış derin tendon refleksleri vardı. Şok kliniği ile gelen 43 hastanın 18'inde (%41,9); KH fenotipinde gelen 36 hastanın 5'inde (%13,9), KH benzeri fenotip ile gelen 89 hastanın ise 23'ünde (%25,8) nörolojik şikâyetler olduğu görülmüştür. Şok ile gelen hastalarda nörolojik bulgular istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.7. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının klinik bulgularının değerlendirilmesi

		MIS-C				p
		Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
Döküntü	Var	65	66,3	30	88,2	0,026*
	Yok	33	33,7	4	11,8	
LAP	Var	35	35,7	20	58,8	0,031*
	Yok	63	64,3	14	41,2	
Konjonktivit	Var	70	71,4	26	76,5	0,730
	Yok	28	28,6	8	23,5	
Oral-mukozal değişiklik	Var	60	61,2	29	85,3	0,018*
	Yok	38	38,8	5	14,7	
Elde- ayakta soyulma	Var	6	6,1	6	17,6	0,076
	Yok	92	93,9	28	82,4	
Elde-ayakta ödem	Var	14	14,3	6	17,6	0,847
	Yok	84	85,7	28	82,4	
Gastrointestinal sistem bulgusu	Var	82	83,7	30	88,2	0,718
	Yok	16	16,3	4	11,8	
Karın ağrısı	Var	81	82,7	29	85,3	0,929
	Yok	17	17,3	5	14,7	
İshal	Var	51	52,0	12	35,3	0,137
	Yok	47	48,0	22	64,7	
Kusma	Var	63	64,3	20	58,8	0,717
	Yok	35	35,7	14	41,2	
Solunum sıkıntısı	Var	22	22,4	3	8,8	0,135
	Yok	76	77,6	31	91,2	
Gastrointestinal sistem bulgusu	Var	82	83,7	30	88,2	0,718
	Yok	16	16,3	4	11,8	
Karın ağrısı	Var	81	82,7	29	85,3	0,929
	Yok	17	17,3	5	14,7	
İshal	Var	51	52,0	12	35,3	0,137
	Yok	47	48,0	22	64,7	
Kusma	Var	63	64,3	20	58,8	0,717
	Yok	35	35,7	14	41,2	
Hipotansiyon	Var	45	45,9	10	29,4	0,139
	Yok	53	54,1	24	70,6	
Solunum sıkıntısı	Var	22	22,4	3	8,8	0,135
	Yok	76	77,6	31	91,2	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Aralık 2021 öncesi MIS-C geçiren hastalarda döküntü (%66,3), oral-mukozal değişiklikler (%61,2), lenfadenopati (%35,7) oranında saptanmışken, Aralık 2021 sonrası hastalarda bu oran sırasıyla %88,2, %85,3 ve %58,8 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu iki grup arası diğer klinik bulgular karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

4.2. MIS-C Hastalarının Laboratuvar Özellikleri

MIS-C hastalarının tanı anında, altıncı haftada ve birinci yılda, tam kan sayımı, enflamatuvar belirteçleri, biyokimyasal parametreleri, kardiyak ve koagülasyon parametreleri değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8. MIS-C hastalarının tanı, altıncı hafta ve birinci yılda laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Min-Max(M)	Ort±ss	p
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)-Tanı	0,4-30,7 (10,7)	11,64±6,22	0,000*
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)-6.hafta	2,9-28 (7,2)	7,98±3,55	
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)-1.yıl	4,8-17,8 (7,3)	7,83±2,43	
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)-Tanı	0,2-158 (1)	2,55±13,69	0,000*
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)-6.hafta	0,2-15,5 (2,7)	3,18±1,77	
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)-1.yıl	1,6-7 (2,8)	3,07±1,07	
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)-Tanı	27-649 (180)	210,6±119,04	0,000*
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)-6.hafta	29-912 (357)	371,88±136,7	
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)-1.yıl	88-1234 (318)	339,85±135,15	
Sedimentasyon (mm/saat)-Tanı	2-120 (38,5)	38,97±24,78	0,000*
Sedimentasyon (mm/saat)-6.hafta	2-60 (8)	12,65±12,03	
Sedimentasyon (mm/saat)-1.yıl	2-28 (4)	6,1±5,36	
C-reaktif protein (mg/dL)-Tanı	0,5-144,7 (18,5)	18,58±14,67	0,000*
C-reaktif protein (mg/dL)-6.hafta	0,1-29,1 (0,2)	0,69±2,75	
C-reaktif protein (mg/dL)-1.yıl	0,1-1,9 (0,2)	0,32±0,3	
İnterlökin-6 (pg/mL)-Tanı	3,1-4752 (56,8)	243,59±620,38	0,000*
İnterlökin-6 (pg/mL)-6. hafta	0,2-1620 (2,9)	40,18±240,89	
Sodyum (mEq/L)-Tanı	120-147 (134)	133,89±4,1	0,000*
Sodyum (mEq/L)-6.hafta	132-151 (137)	137,5±2,44	
Laktat dehidrogenaz (U/L)-Tanı	133-13366 (316)	460±1148,29	0,000*
Laktat dehidrogenaz (U/L)-6.hafta	146-9798 (253,5)	377,32±979,93	
Albümin (g/dL)-Tanı	1,9-4,6 (3,2)	3,19±0,58	0,000*
Albümin (g/dL)-6.hafta	0,5-5,4 (4,2)	4,11±0,6	
Ferritin (µg/mL)-Tanı	21,7-22720 (376,4)	1044,93±2767,9	0,000*
Ferritin (µg/mL)- 6.hafta	2,7-13111 (31,1)	230,09±1252,05	
D-Dimer (µg/mL) -Tanı	0,4-80 (3,9)	8,44±14,14	0,000*
D-Dimer (µg/mL) -6.hafta	0,2-202,6 (0,4)	2,62±18,99	
Troponin (ng/L) -Tanı	2,3-9248,1 (22,7)	451,12±1286,59	0,000*
Troponin (ng/L) -6.hafta	0,7-8621,8 (2,3)	84,55±829,19	
BNP (pg/mL)-Tanı	10-5704,1 (183,9)	698,06±1167,59	0,000*
BNP (pg/mL)-6.hafta	10-2971,3 (10)	54,27±308,21	

* $p<0,05$ anlamlı fark var; $p>0,05$ anlamlı fark yok; Friedman/Wilcoxon testi

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı incelendiğinde ortalama beyaz kan hücresi sayısı $11,64 \pm 6,22 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, mutlak lenfosit sayısı $2,55 \pm 13,69 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı $210,6 \pm 119,04 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptanmıştır. Altıncı hafta ve birinci yıl takiplerinde bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0,05$).

Enflamatuvar belirteçlere bakıldığında CRP, ESH, ferritin ve IL-6'daki yükselmeler dikkat çekmiştir. Tanı anında ortalama CRP $18,58 \pm 14,67 \text{ mg/dL}$, ESH $38,97 \pm 24,78 \text{ mm/saat}$, ferritin $1044,93 \pm 2767,9 \mu\text{g/mL}$, IL-6 $243,59 \pm 620,38 \text{ pg/mL}$ olarak saptanmıştır. Altıncı hafta ve birinci yıl takiplerinde bu enflamatuvar belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0,05$).

Biyokimyasal incelemelere bakıldığında sodyum ve albümin seviyelerinde düşüklük dikkat çekmiştir. Tanı anında ortalama sodyum değeri $133,89 \pm 4,1 \text{ mEq/L}$, albümin değeri $3,19 \pm 0,58 \text{ g/dL}$ olarak saptanmıştır. Altıncı hafta takiplerinde bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tanı anında alınan kardiyak parametrelerde belirgin artış görülmüş olup BNP değeri ortalama $698,06 \pm 1167,59 \text{ pg/mL}$, Troponin değeri ortalama $451,12 \pm 1286,59 \text{ ng/L}$ olarak saptanmıştır. BNP değeri 80 hastada (%60,6), troponin değeri 72 hastada (%54,5) yüksek saptanmıştır. Her iki parametrede altıncı hafta kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0,05$).

Koagülasyon parametrelerinden D-dimer düzeyleri değerlendirilmiş olup tanı anında belirgin yüksek saptanmış, altıncı hafta kontrollerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür ($p < 0,05$). Tanı anı ortalama D-dimer düzeyi $8,44 \pm 14,14 \mu\text{g/mL}$ saptanmıştır.

Tablo 4.9. MIS-C hastalarının tanı ve altıncı hafta KCFT değerlendirilmesi

		n	%	p
Tanı anında yüksek KCFT	Var	57	43,2	0,000*
	Yok	75	56,8	
Altıncı haftada yüksek KCFT	Var	17	13,2	
	Yok	112	86,8	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MIS-C hastalarının karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik tanısında 57 hastada (%43,2), altıncı haftada 17 hastada (%13,2) saptanmıştır. Hastalarda altıncı haftada KCFT’de düzelme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 4.10. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	MIS-C				p
	Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
	Min-Max(M)	Ort±ss	Min-Max(M)	Ort±ss	
Lökosit (10 ³ /µL)-Tanı	0,4-30,7 (11,2)	11,82±6,36	2,5-27,8 (9,8)	11,11±5,84	0,568
Lökosit (10 ³ /µL)-6.hafta	2,9-28 (7,1)	8,02±3,9	4,6-15,8 (7,5)	7,86±2,29	0,501
Lökosit (10 ³ /µL)-1.yıl	4,8-17,8 (7,1)	7,56±2,26	5,4-16 (8)	8,44±2,73	0,150
Lenfosit (10 ³ /µL)-Tanı	0,2-10 (1)	1,38±1,36	0,5-158 (1,1)	5,95±26,88	0,232
Lenfosit (10 ³ /µL)-6.hafta	0,2-15,5 (2,6)	3,09±1,89	0,9-6,9 (3,3)	3,43±1,39	0,080
Lenfosit (10 ³ /µL)-1.yıl	1,6-5,8 (2,7)	2,9±0,97	1,8-7 (3,5)	3,47±1,21	0,026*
Trombosit (10 ³ /µL)-Tanı	27-649 (172,5)	204,52±119,74	54-560 (202)	228,12±116,96	0,321
Trombosit (10 ³ /µL)-6.hafta	29-912 (351,5)	363,92±142,56	205-606 (372)	395,03±116,9	0,261
Trombosit (10 ³ /µL)-1.yıl	88-521 (318)	317,93±88,66	198-1234 (333)	389,84±198,91	0,122
Sedimentasyon (mm/h)-Tanı	2-120 (40,5)	40,03±25,95	2-86 (35)	35,91±21,1	0,406
Sedimentasyon (mm/h)-6.hafta	2-60 (8,5)	13,14±12,22	2-44 (7)	11,3±11,59	0,454
Sedimentasyon (mm/h)-1.yıl	2-28 (4)	6,13±5,77	2-16 (4)	6,04±4,5	0,860
C-reaktif protein (mg/dL)-Tanı	0,5-144,7 (19,1)	19,47±15,88	2,5-38,3 (13,5)	16±10,19	0,173
C-reaktif protein (mg/dL)-6.hafta	0,1-29,1 (0,2)	0,76±3,13	0,1-7,2 (0,2)	0,5±1,22	0,762
C-reaktif protein (mg/dL)-1.yıl	0,1-1,9 (0,2)	0,34±0,34	0,1-0,8 (0,2)	0,29±0,2	0,972

Tablo 4.10. (Devamı) Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	MIS-C				p
	Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
	Min-Max(M)	Ort±ss	Min-Max(M)	Ort±ss	
IL-6 (pg/mL)-Tanı	3,1-4752 (66)	269,55±659,56	4-242,9 (44,9)	63,72±65,56	0,174
IL-6 (pg/mL)-6. hafta	0,2-1620 (2,9)	42,67±249,36	2,9-9,6 (3,3)	5,27±3,76	0,439
Sodyum (mEq/L)-Tanı	126-147 (134)	134,3±3,63	120-140 (134)	132,74±5,12	0,108
Sodyum (mEq /L)-6.hafta	132-151 (137)	137,58±2,46	134-144 (137)	137,25±2,38	0,294
Laktat dehidrogenaz (U/L)-Tanı	133-13366 (315,5)	495,58±1329,33	153-1008 (319)	357,44±159,4	0,996
Laktat dehidrogenaz (U/L)-6.hafta	146-9798 (253,5)	422,49±1144,67	191-348 (252,5)	254,71±47,42	0,927
Albümin (g/dL)-Tanı	1,9-4,6 (3,1)	3,14±0,58	2,3-4,6 (3,3)	3,33±0,57	0,099
Albümin (g/dL)-6.hafta	0,5-5 (4,2)	4,06±0,65	3,6-5,4 (4,3)	4,24±0,41	0,417
Ferritin (µg/mL)-Tanı	21,7-18090 (420,9)	1022,49±2288,21	23,5-22720 (231,1)	1109,61±3875,13	0,023*
Ferritin (µg/mL)-6.hafta	2,9-13111 (32,7)	280,54±1443,82	2,7-1323 (19,7)	83,77±242,58	0,042*
D-Dimer (µg/mL) -Tanı	0,4-80 (3,8)	8,72±14,3	0,5-80 (4)	7,62±13,83	0,685
D-Dimer (µg/mL) -6.hafta	0,2-25,9 (0,4)	0,96±2,91	0,2-202,6 (0,4)	7,78±38,19	0,581
Troponin (ng/L) -Tanı	2,3-9248,1 (28,3)	507,94±1423,23	2,3-3289,6 (12,3)	289±769,23	0,153
Troponin (ng/L) -6.hafta	2,3-8621,8 (2,3)	111,35±957,44	0,7-25,2 (2,3)	4,14±4,5	0,769
BNP (pg/mL)-Tanı	10-5704,1 (196)	764,85±1237,41	10-4315,1 (122,3)	501,76±921,35	0,374
BNP (pg/mL)-6.hafta	10-2971,3 (10)	59,32±348,56	10-345,3 (11)	36,97±72,47	0,177

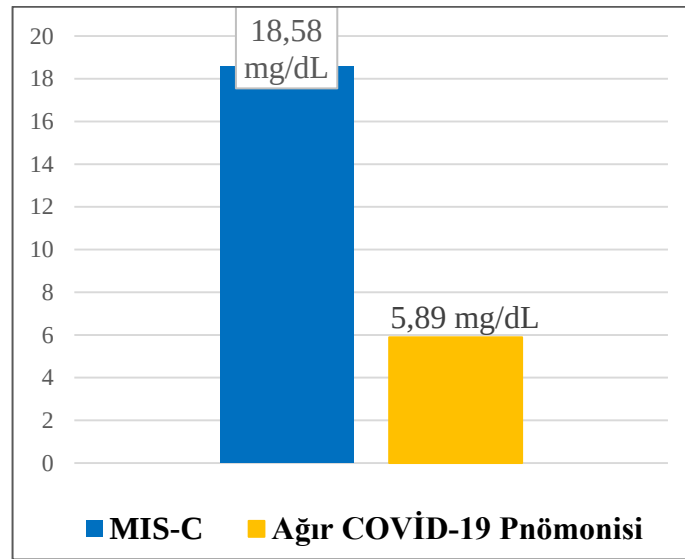
* $p < 0,05$ anlamlı fark var; $p > 0,05$ anlamlı fark yok; t/MannWhitney testi

MIS-C hastalarının laboratuvar bulguları Aralık 2021 öncesi ve sonrası iki grup olarak karşılaştırıldığında tam kan sayımında beyaz küre ve trombosit sayıları tanı, altıncı hafta ve birinci yıl kontrollerinde istatistiksel olarak benzer saptanırken

($p>0,05$), birinci yıl kontrollerindeki mutlak lenfosit sayısı Aralık 2021 sonrası MIS-C geçiren hastalarda Aralık 2021 öncesi hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Enflamatuvar belirteçlere bakıldığında Aralık 2021 öncesi grupta daha yüksek olsa da CRP, ESH ve IL-6'da tanı ve altıncı hafta kontrollerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ferritin değerlerine bakıldığında ise hem tanıda hem de altıncı hafta kontrollerinde Aralık 2021'den önce MIS-C geçiren hastalarda, Aralık 2021 sonrası hastalara göre ferritin değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Biyokimyasal ve kardiyak parametrelere bakıldığında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Kardiyak parametrelerde anlamlı fark olmamasına rağmen EKO bulgularında anlamlı fark bulunmuştur (Bkz. 4.4. MIS-C Hastalarında Kardiyak Tutulum).



Şekil 4.1. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında ortalama CRP değerleri (mg/dL)

MIS-C hastalarında tanı anı ortalama CRP düzeyi $18,58 \pm 14,67$ mg/dL iken Ağır COVID-19 Pnömonisi geçiren hastalarda bu değer $5,89 \pm 4,38$ mg/dL olarak saptanmış olup, CRP düzeylerinin MIS-C hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.11. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında başvuru anı CRP değerleri (mg/dL)

	Tanı				p
	MIS-C (n=132)		Ağır COVID-19 Pnömonisi (n=13)		
	Min-Max(M)	Ort±ss	Min-Max(M)	Ort±ss	
CRP (mg/dL)- Tanı	0,5-144,7 (18,5)	18,58±14,67	0,2-13,3 (4,5)	5,89±4,38	0,000*

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; t/MannWhitney testi

4.3. MIS-C Hastalarının Otoantikor Özellikleri

MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi olan hastalarda izlemde tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, ANA, anti-dsDNA, ENA, C3, ANCA ve antifosfolipid antikorlar değerlendirilmiştir.

Tablo 4.12. MIS-C hastalarında izlemde TFT ve otoantikor düzeyleri

		n	%	p
TSH- 6. Hafta	Yüksek	2	3	x
	Normal	61	91	
	Düşük	4	6	
TSH- 1.yıl	Yüksek	3	7,5	x
	Normal	37	92,5	
	Düşük	0	0	
sT4- 6. Hafta	Yüksek	20	29,9	x
	Normal	46	68,7	
	Düşük	1	1,5	
sT4- 1. Yıl	Yüksek	4	10	x
	Normal	36	90	
	Düşük	0	0	
Anti-TPO antikor- 6. hafta	Pozitif	27	45,8	x
	Negatif	32	54,2	
Anti-TPO antikor- 1. yıl	Pozitif	1	2,7	x
	Negatif	36	97,3	
Anti Tiroglobulin antikor- 6. hafta	Pozitif	17	30,9	0,250
	Negatif	38	69,1	
Anti Tiroglobulin antikor- 1. yıl	Pozitif	2	5	x
	Negatif	38	95	
ANA- 6. Hafta	Pozitif	34	47,9	x
	Negatif	37	52,1	

Tablo 4.12. (Devamı) MIS-C hastalarında izlemde TFT ve otoantikor düzeyleri

		n	%	p
ANA- 1. Yıl	Pozitif	23	48,9	
	Negatif	24	51,1	
Anti-dsDNA- 6. hafta	Pozitif	0	0	x
	Negatif	67	100	
Anti-dsDNA- 1. yıl	Pozitif	0	0	
	Negatif	43	100	
ENA- 6. Hafta	Pozitif	8	12,5	x
	Negatif	56	87,5	
ENA- 1. Yıl	Pozitif	5	12,5	
	Negatif	35	87,5	
C3- 6. Hafta	Düşük	3	7,9	x
	Normal	35	92,1	
C3- 1. Yıl	Düşük	0	0	
	Normal	41	100	
ANCA- 6. Hafta	Pozitif	0	0	x
	Negatif	37	100	
ANCA- 1. Yıl	Pozitif	0	0	
	Negatif	4	100	
Anti Kardiyolipin IgM- 6. hafta	Pozitif	0	0	x
	Negatif	56	100	
Anti Kardiyolipin IgM- 1. yıl	Pozitif	0	0	
	Negatif	39	100	
Anti Kardiyolipin IgG- 6. hafta	Pozitif	0	0	x
	Negatif	55	100	
Anti Kardiyolipin IgG- 1. yıl	Pozitif	0	0	
	Negatif	38	100	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgM- 6. hafta	Pozitif	5	9,1	x
	Negatif	50	90,9	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgM- 1. yıl	Pozitif	1	2,7	
	Negatif	36	97,3	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgG- 6. hafta	Pozitif	0	0	x
	Negatif	55	100	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgG- 1. yıl	Pozitif	0	0	
	Negatif	37	100	
Lupus antikoagülanı- 6. hafta	Pozitif	6	21,4	0,250
	Negatif	22	78,6	
Lupus antikoagülanı- 1. yıl	Pozitif	15	44,1	
	Negatif	19	55,9	

* $p < 0,05$ anlamlı değişim var; $p > 0,05$ anlamlı değişim yok; McNemar testi

Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) ve Tiroid Otoantikörleri Bulguları:

MIS-C hastalarında tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında TSH altıncı haftada %9 hastada, birinci yılda %7,5 hastada anormal saptanmıştır. Serbest T4 altıncı haftada %29,9 hastada, birinci yılda %10 hastada yüksek saptanmıştır. Tiroid otoantikörlerinden anti TPO antikor altıncı haftada 27 hastada (%45,8); birinci yılda 1 hastada (%2,7) pozitif saptanmıştır. Anti Tiroglobulin antikor altıncı haftada 17 hastada (%30,9); birinci yıl kontrollerinde 2 hastada (%5) pozitif saptanmıştır.

Diğer Otoantikör Bulguları:

ANA altıncı haftada 34 hastada (%47,9); birinci yıl kontrollerinde 23 hastada (%48,9) pozitif saptanmıştır. Hiçbir hastada anti-dsDNA pozitifliği saptanmamıştır. C3 altıncı hafta kontrollerinde yalnızca 3 hastada (%7,9) düşük saptanmış, izlemde tüm hastalarda normal aralıkta değerlendirilmiştir. ENA altıncı haftada 8 hastada (%12,5); birinci yıl kontrollerinde ise 5 hastada (%12,5) pozitif saptanmıştır. ANCA hiçbir hastada pozitif saptanmamıştır.

Antifosfolipid antikorlara bakıldığında lupus antikoagülanı altıncı haftada 6 hastada (%21,4); birinci yıl kontrollerinde 15 hastada (%44,1) pozitif saptanmıştır. Beta-2 glikoprotein 1 IgM altıncı haftada 5 hastada (%9,1); birinci yılda yalnızca 1 hastada (%2,7) pozitif saptanmıştır. Hiçbir hastada anti kardiyolipin IgM, anti kardiyolipin IgG ve beta-2 glikoprotein 1 IgG antikorlarında pozitif saptanmamıştır.

Tablo 4.13. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının TFT ve otoantikor düzeylerinin karşılaştırılması

		MIS-C				p
		Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
TSH- 6. Hafta	Yüksek	1	2,3	1	4,2	0,377
	Normal	38	88,4	23	95,8	
	Düşük	4	9,3	0	0,0	
TSH- 1.yıl	Yüksek	1	4,8	2	10,5	0,596
	Normal	20	95,2	17	89,5	
	Düşük	0	0,0	0	0,0	
sT4- 6. Hafta	Yüksek	17	38,6	3	13,0	0,023*
	Normal	27	61,4	19	82,6	
	Düşük	0	0,0	1	4,3	
sT4- 1. Yıl	Yüksek	1	4,8	3	15,8	0,331
	Normal	20	95,2	16	84,2	
	Düşük	0	0,0	0	0,0	
Anti-TPO antikor- 6. hafta	Pozitif	18	52,9	9	36,0	0,305
	Negatif	16	47,1	16	64,0	
Anti-TPO antikor- 1. yıl	Pozitif	1	5,6	0	0,0	0,486
	Negatif	17	94,4	19	100,0	
Anti Tiroglobulin antikor- 6. hafta	Pozitif	11	36,7	6	24,0	0,472
	Negatif	19	63,3	19	76,0	
Anti Tiroglobulin antikor- 1. yıl	Pozitif	1	5,3	1	4,8	0,999
	Negatif	18	94,7	20	95,2	
ANA- 6. Hafta	Pozitif	23	52,3	11	40,7	0,484
	Negatif	21	47,7	16	59,3	
ANA- 1. Yıl	Pozitif	13	52,0	10	45,5	0,876
	Negatif	12	48,0	12	54,5	
ENA- 6. Hafta	Pozitif	3	7,9	5	19,2	0,253
	Negatif	35	92,1	21	80,8	
ENA- 1. Yıl	Pozitif	2	10,5	3	14,3	0,999
	Negatif	17	89,5	18	85,7	
C3- 6. Hafta	Düşük	2	13,3	1	4,3	0,550
	Normal	13	86,7	22	95,7	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgM- 6. Hafta	Pozitif	5	16,1	0	0,0	0,061
	Negatif	26	83,9	24	100,0	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgM- 1. yıl	Pozitif	1	5,9	0	0,0	0,459
	Negatif	16	94,1	20	100,0	
Lupus antikoagülanı- 6. hafta	Pozitif	2	33,3	4	18,2	0,581
	Negatif	4	66,7	18	81,8	
Lupus antikoagülanı- 1. yıl	Pozitif	5	33,3	10	52,6	0,437
	Negatif	10	66,7	9	47,4	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C geçiren hastaların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, ANA, anti-dsDNA, ENA, C3, ANCA ve antifosfolipid antikorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.14. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının TFT ve otoantikor düzeylerinin karşılaştırılması

		Tanı				p
		MIS-C (n=132)		Ağır COVID-19 Pnömonisi (n=13)		
		n	%	n	%	
TSH	Yüksek	3	7,5	1	7,7	0,999
	Normal	37	92,5	12	92,3	
	Düşük	0	0,0	0	0,0	
sT4	Yüksek	4	10,0	3	23,1	0,343
	Normal	36	90,0	10	76,9	
	Düşük	0	0,0	0	0,0	
Anti-TPO antikor	Yüksek	1	2,7	1	10,0	0,384
	Normal	36	97,3	9	90,0	
Anti Tiroglobulin antikor	Yüksek	2	5,0	1	11,1	0,464
	Normal	38	95,0	8	88,9	
Anti Kardiyolipin IgM	Pozitif	0	0,0	0	0,0	x
	Negatif	39	100,0	10	100,0	
Anti Kardiyolipin IgG	Pozitif	0	0,0	0	0,0	x
	Negatif	38	100,0	10	100,0	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgM	Pozitif	1	2,7	1	10,0	0,384
	Negatif	36	97,3	9	90,0	
Anti Beta-2 Glikoprotein 1 IgG	Pozitif	0	0,0	0	0,0	x
	Negatif	37	100,0	10	100,0	
ANA	Pozitif	23	48,9	8	61,5	0,623
	Negatif	24	51,1	5	38,5	
ENA	Pozitif	5	12,5	1	12,5	0,999
	Negatif	35	87,5	7	87,5	
Anti-dsDNA	Pozitif	0	0,0	1	7,7	0,232
	Negatif	43	100,0	12	92,3	
C3	Düşük	0	0,0	0	0,0	x
	Normal	41	100,0	9	100,0	
ANCA	Pozitif	0	0,0	0	0,0	x
	Negatif	4	100,0	11	100,0	
Lupus antikoagülanı	Pozitif	15	44,1	4	44,4	0,999
	Negatif	19	55,9	5	55,6	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, ANA, anti-dsDNA, ENA, C3, ANCA ve antifosfolipid antikorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Dikkat çekici olan diğer bir nokta da MIS-C hastalarında olduğu gibi Ağır COVID-19

Pnömonisi hastalarında da ANA %61,5 hastada, lupus antikoagülanı %44,4 hastada pozitif saptanmış olmasıdır.

4.4. MIS-C Hastalarında Kalp Tutulumu ve EKO Bulguları

MIS-C hastalarının en önemli sistem tutulumlarından biri de kardiyovasküler sistem tutulumudur.

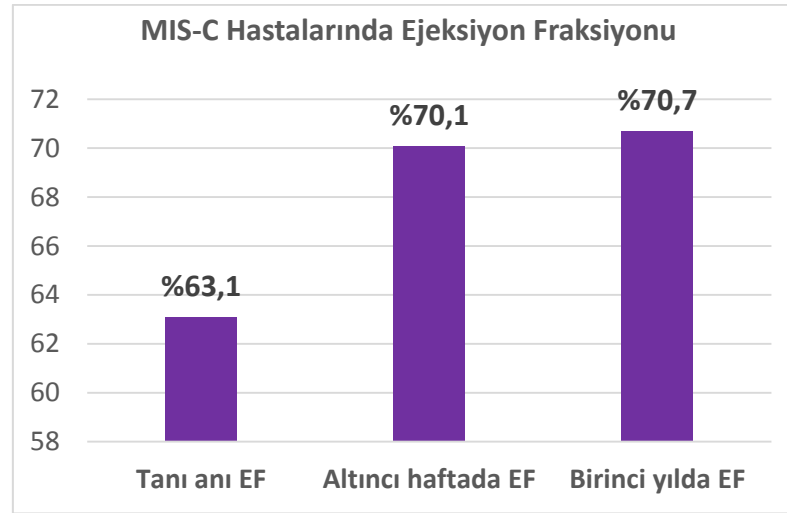
Tablo 4.15. MIS-C hastalarında tanı ve izlemdeki EKO bulguları

		n	%	p
EKO- Tanı	Anormal	88	67,2	0,000*
	Normal	43	32,8	
EKO- 6. Hafta	Anormal	37	32,5	
	Normal	77	67,5	
EKO-1. Yıl	Anormal	20	28,6	
	Normal	50	71,4	
Sistolik fonksiyonlarda azalma- Tanı	Var	37	28,2	0,000*
	Yok	94	71,8	
Sistolik fonksiyonlarda azalma- 6. hafta	Var	2	1,8	
	Yok	112	98,2	
Sistolik fonksiyonlarda azalma- 1. yıl	Var	0	0	
	Yok	114	100	
Miyokardit- Tanı	Var	24	18,3	0,000*
	Yok	107	81,7	
Miyokardit- 6. hafta	Var	0	0	
	Yok	113	100	
Miyokardit- 1. yıl	Var	0	0	
	Yok	69	100	
Perikardiyal efüzyon- Tanı	Var	27	20,6	x
	Yok	104	79,4	
Perikardiyal efüzyon- 6. hafta	Var	2	1,8	
	Yok	111	98,2	
Perikardiyal efüzyon- 1. yıl	Var	0	0	
	Yok	69	100	
Koroner arter tutulumu- Tanı	Var	4	3,1	0,368
	Yok	127	96,9	
Koroner artar tutulumu- 6. hafta	Var	0	0	
	Yok	113	100	
Koroner artar tutulumu- 1. yıl	Var	0	0	
	Yok	69	100	
Kardiyak kapak tutulumu- Tanı	Var	75	57,3	0,000*
	Yok	56	42,7	
Kardiyak kapak tutulumu- 6. hafta	Var	32	28,3	
	Yok	81	71,7	
Kardiyak kapak tutulumu- 1. yıl	Var	20	28,6	
	Yok	50	71,4	

* $p < 0,05$ anlamlı değişim var; $p > 0,05$ anlamlı değişim yok; McNemar, CochranQ testi

Başvuru anında yapılan EKO sonuçlarına bakıldığında 88 hastada (%67,2) anormal EKO bulguları saptanmıştır. Hastaların izlemdeki EKO sonuçlarına bakıldığında ise, anormal EKO bulguları altıncı haftada %32,5'e (37 hasta); birinci yılda %28,6'ya (20 hasta) gerilemiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür ($p<0,05$).

Tanı anında en sık görülen EKO bulguları arasında kardiyak kapak tutulumu (%57,3), sistolik fonksiyonlarda azalma (%28,2), perikardiyal efüzyon (%20,6) ve miyokardit (%18,3) saptanmıştır. Başvuru anında yalnızca 4 hastada (%3,1) koroner arter tutulumu görülmüştür.



Şekil 4.2. MIS-C Hastalarında Ejeksiyon Fraksiyonu

Tanı anında yapılan EKO sonuçlarına göre ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) $63,15 \pm 10,94$ olarak saptanmıştır. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu altıncı haftada $70,13 \pm 6,57$ 'ye; birinci yılda $70,76 \pm 4,64$ 'e artmış olduğu saptanmıştır.

Sistolik fonksiyonlarda azalma altıncı haftada yalnızca 2 hastada (%1,8) hastada sebat etmiş olup, birinci yıl EKO kontrollerinde değerlendirilen hiçbir hastada sistolik fonksiyonlarda azalma görülmemiştir. Hastaların izlemdeki kardiyak kapak tutulumu sonuçlarına bakıldığında altıncı haftada toplamda 32 hastada (%28,3); birinci yılda 20 hastada (%28,6) görülmüştür. Perikardiyal efüzyon, miyokardit ve koroner arter tutulumu olan hastaların hepsinde izlemde düzelme görülmüştür.

Tablo 4.16. MIS-C hastalarında tanı ve izlemdaki ejeksiyon fraksiyonları

		n	%
EF Tanı	< %30	2	1,5
	% 30-55	23	17,6
	% 55-60	12	9,1
	> %60	94	71,7
EF 6.hafta	< %30	0	0,0
	% 30-55	0	0,0
	> %55	113	100,0
EF 1.yıl	< %30	0	0,0
	% 30-55	0	0,0
	> %55	69	100,0

MIS-C hastalarının ejeksiyon fraksiyonları değerlendirildiğinde tanı anında EF<%30 olan 2 hasta (%1,5); EF %30-55 arasında olan 23 hasta (%17,6); EF %55-60 arasında olan 12 hasta (%9,1); EF>%60 olan 94 hasta (%71,7) saptanmıştır. Taburculuk sonrası birinci yıl izleminde tüm hastaların EF'si>%55 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.17. MIS-C hastalarında kardiyak kapak tutulum tipleri

		n	%	p
Mitral yetmezlik- Tanı	Var	60	45,8	0,000*
	Yok	71	54,2	
Mitral yetmezlik- 6. hafta	Var	19	16,8	
	Yok	94	83,2	
Mitral yetmezlik- 1. yıl	Var	11	15,9	0,000*
	Yok	58	84,1	
Triküspit yetmezliği- Tanı	Var	49	37,4	
	Yok	82	62,6	
Triküspit yetmezliği- 6. hafta	Var	18	15,9	0,000*
	Yok	95	84,1	
Triküspit yetmezliği- 1. yıl	Var	10	14,5	
	Yok	59	85,5	
Aort yetmezliği- Tanı	Var	5	3,8	0,779
	Yok	126	96,2	
Aort yetmezliği- 6. hafta	Var	4	3,5	
	Yok	109	96,5	
Aort yetmezliği- 1. yıl	Var	5	7,4	0,607
	Yok	63	92,6	
Pulmoner yetmezlik- Tanı	Var	4	3,1	
	Yok	127	96,9	
Pulmoner yetmezlik- 6. hafta	Var	4	3,5	0,368
	Yok	109	96,5	
Pulmoner yetmezlik- 1. yıl	Var	1	1,4	
	Yok	68	98,6	
Mitral valv prolapsusu- Tanı	Var	0	0	0,368
	Yok	113	100	
Mitral valv prolapsusu- 6. hafta	Var	1	0,9	
	Yok	112	99,1	
Mitral valv prolapsusu- 1. yıl	Var	1	1,4	
	Yok	68	98,6	

* $p<0,05$ anlamlı değişim var; $p>0,05$ anlamlı değişim yok; McNemar; CochranQ test

Kardiyak kapak tutulum tipleri:

MIS-C hastalarında tanı anında en sık mitral yetmezlik (MY) (%45,8) ve triküspit yetmezliği (TY) (%37,4) saptanmıştır. Aort yetmezliği (AY) 5 hastada (%3,8), pulmoner yetmezlik (PY) 4 hastada (%3,1) görülmüştür. MY altıncı haftada 19 hastada (%16,8), birinci yılda 11 hastada (%15,9) saptanmış; TY altıncı haftada 18 hastada (%15,9), birinci yılda 10 hastada (%14,5) görülmüştür. Tanı anında hiçbir hastanın EKO bulgusunda mitral valv prolapsusu (MVP) saptanmamışken, izlemde 1 hastada (%0,9) MVP gelişmiştir.

Tablo 4.18. MIS-C hastalarında kardiyak kapak tutulumu

		Kardiyak kapak tutulumu-Tanı				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Kardiyak kapak tutulumu- 6. hafta	Var	24	35,8	8	17,4	0,000*
	Yok	43	64,2	38	82,6	
Kardiyak kapak tutulumu- 1. yıl	Var	14	32,6	6	23,1	0,000*
	Yok	29	67,4	20	76,9	

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; $p > 0,05$ anlamlı fark yok; McNemar testi

Tablo 4.18'e bakıldığında kardiyak kapak tutulumunda altıncı haftada %64,2; birinci yılda %67,4 düzelme olduğu görülmektedir, bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 4.19. MIS-C Hastalarında EKO Bulguları

		EKO- Tanı				p
		Anormal		Normal		
		n	%	N	%	
EKO- 6. Hafta	Anormal	31	39,7	6	16,7	0,000*
	Normal	47	60,3	30	83,3	
EKO-1. Yıl	Anormal	16	30,8	4	22,2	0,000*
	Normal	36	69,2	14	77,8	

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; $p > 0,05$ anlamlı fark yok; McNemar testi

Tablo 4.19’da görüldüğü üzere tanı anında anormal EKO bulguları olan hastaların bulguları altıncı haftada %60,3; birinci yılda %69,2 düzelmiştir, bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.20. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının EKO bulgularının karşılaştırılması

		MIS-C				p
		Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
EKO- Tanı	Anormal	72	74,2	16	47,1	0,007*
	Normal	25	25,8	18	52,9	
EKO- 6. hafta	Anormal	27	32,9	10	31,3	0,999
	Normal	55	67,1	22	68,8	
EKO-1. yıl	Anormal	16	30,8	4	22,2	0,489
	Normal	36	69,2	14	77,8	
Sistolojik fonksiyonlarda azalma- Tanı	Var	32	33,0	5	14,7	0,069
	Yok	65	67,0	29	85,3	
Sistolojik fonksiyonlarda azalma- 6. hafta	Var	2	2,4	0	0,0	0,999
	Yok	80	97,6	32	100,0	
Miyokardit- Tanı	Var	22	22,7	2	5,9	0,055
	Yok	75	77,3	32	94,1	
Perikardiyal efüzyon- Tanı	Var	25	25,8	2	5,9	0,026*
	Yok	72	74,2	32	94,1	
Perikardiyal efüzyon- 6. hafta	Var	2	2,5	0	0,0	0,742
	Yok	79	97,5	32	100,0	
Koroner arter tutulumu- Tanı	Var	4	4,1	0	0,0	0,572
	Yok	93	95,9	34	100,0	
Kardiyak kapak tutulumu- Tanı	Var	58	59,8	17	50,0	0,428
	Yok	39	40,2	17	50,0	
Kardiyak kapak tutulumu- 6. hafta	Var	24	29,6	8	25,0	0,795
	Yok	57	70,4	24	75,0	
Kardiyak kapak tutulumu- 1. yıl	Var	16	30,8	4	23,5	0,792
	Yok	36	69,2	13	76,5	
Mitral yetmezlik- Tanı	Var	47	48,5	13	38,2	0,407
	Yok	50	51,5	21	61,8	
Mitral yetmezlik- 6. hafta	Var	13	16,0	6	18,8	0,947
	Yok	68	84,0	26	81,3	
Mitral yetmezlik- 1. yıl	Var	9	17,3	2	11,8	0,719
	Yok	43	82,7	15	88,2	

Tablo 4.20. (Devamı) Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının EKO bulgularının karşılaştırılması

		MIS-C				p
		Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
Triküspit yetmezliği- Tanı	Var	37	38,1	12	35,3	0,929
	Yok	60	61,9	22	64,7	
Triküspit yetmezliği- 6. hafta	Var	12	14,8	6	18,8	0,818
	Yok	69	85,2	26	81,3	
Triküspit yetmezliği- 1. yıl	Var	9	17,3	1	5,9	0,431
	Yok	43	82,7	16	94,1	
Aort yetmezliği- Tanı	Var	4	4,1	1	2,9	0,999
	Yok	93	95,9	33	97,1	
Aort yetmezliği- 6. hafta	Var	3	3,7	1	3,1	0,999
	Yok	78	96,3	31	96,9	
Aort yetmezliği- 1. yıl	Var	4	7,8	1	5,9	0,999
	Yok	47	92,2	16	94,1	
Pulmoner yetmezlik- Tanı	Var	4	4,1	0	0,0	0,572
	Yok	93	95,9	34	100,0	
Pulmoner yetmezlik- 6. hafta	Var	3	3,7	1	3,1	0,999
	Yok	78	96,3	31	96,9	
Pulmoner yetmezlik- 1. yıl	Var	0	0,0	1	5,9	0,246
	Yok	52	100,0	16	94,1	
Mitral valv prolapsusu- 6. hafta	Var	1	1,2	0	0,0	0,999
	Yok	80	98,8	32	100,0	
Mitral valv prolapsusu- 1. yıl	Var	1	1,9	0	0,0	0,999
	Yok	51	98,1	17	100,0	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var; $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare test

Kardiyak tutulum açısından Aralık 2021 öncesi ve sonrasında MIS-C geçiren hastaların karşılaştırılması

Aralık 2021 öncesinde MIS-C geçiren hastaların başvuru anında EKO bulgularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla anormal bulgular saptanmıştır ($p<0,05$). Sistolik fonksiyonlarda azalma Aralık 2021 öncesi hastaların %33'ünde görülür iken, Aralık 2021 sonrası %14,7 hastada görülmüş olup, istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,069$). Miyokardit Aralık 2021 öncesindeki hastaların %22,7'sinde, Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının %5,9'unda görülmüş olup, istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,055$). Perikardiyal efüzyon Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarında 25 hastada (%25,8), Aralık 2021 sonrasında ise sadece 2 hastada (%5,9) görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Koroner arter tutulumu olan tüm hastalar Aralık 2021 öncesi MIS-C tanısı almış hastalardır. Kardiyak kapak tutulumu açısından iki grup arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının EF karşılaştırılması

	MIS-C				p
	Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
	Min-Max(M)	Ort±ss	Min-Max(M)	Ort±ss	
EF-Tanı	22-85 (64)	62,24±11,96	45-77 (66)	65,74±6,78	0,040*
EF-6. hafta	56-86 (71)	71,13±6,78	60-86 (68)	70,39±6,03	0,592
EF-1. yıl	60-81 (71)	71,17±4,99	64-74 (70)	69,44±3,01	0,097

* $p<0,05$ anlamlı fark var; $p>0,05$ anlamlı fark yok; t/MannWhitney testi

Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarında tanı anında ortalama EF 62,24±11,96 iken, Aralık 2021 sonrası ortalama EF 65,74±6,78 olarak görülmüş olup Aralık 2021'den önceki hastaların EF'si anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Altıncı hafta ve birinci yıl kontrollerinde ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.22. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının EKO bulgularının karşılaştırması

		Tanı						p
		MIS-C (n=132)		Ağır COVID-19 Pnömonisi (n=13)		Toplam (n=145)		
		n	%	n	%	n	%	
EKO- Tanı	Anormal	88	67,2	4	33,3	92	64,3	0,027*
	Normal	43	32,8	8	66,7	51	35,7	
Sistolik fonksiyonlarda azalma- Tanı	Var	37	28,2	0	0,0	37	25,9	0,036*
	Yok	94	71,8	12	100,0	106	74,1	
Miyokardit- Tanı	Var	24	18,3	0	0,0	24	16,8	0,218
	Yok	107	81,7	12	100,0	119	83,2	
Perikardiyal efüzyon- Tanı	Var	27	20,6	2	16,7	29	20,3	0,999
	Yok	104	79,4	10	83,3	114	79,7	
Koroner arter tutulumu- Tanı	Var	4	3,1	0	0,0	4	2,8	0,999
	Yok	127	96,9	12	100,0	139	97,2	
Kapak tutulumu- Tanı	Var	75	57,3	3	25,0	78	54,5	0,065
	Yok	56	42,7	9	75,0	65	45,5	
Mitral yetmezlik- Tanı	Var	60	45,8	1	8,3	61	42,7	0,027*
	Yok	71	54,2	11	91,7	82	57,3	
Triküspit yetmezlik- Tanı	Var	49	37,4	2	16,7	51	35,7	0,213
	Yok	82	62,6	10	83,3	92	64,3	
Aort yetmezliği- Tanı	Var	5	3,8	0	0,0	5	3,5	0,999
	Yok	126	96,2	12	100,0	138	96,5	
Pulmoner yetmezlik- Tanı	Var	4	3,1	0	0,0	4	2,8	0,999
	Yok	127	96,9	12	100,0	139	97,2	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının EKO bulgularının karşılaştırılması:

MIS-C hastalarında anormal bulgular (%67,2), sistolik fonksiyonlarda azalma (%28,2) ve mitral yetmezlik (%45,8) oranında görülürken Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında bu oranlar sırayla %33,3, %0, %8,3 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). Ağır COVID-19 Pnömonisi olan hiçbir hastada sistolik fonksiyonlarda azalma, miyokardit bulgusu ve koroner arter tutulumu saptanmamıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.23. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının EF karşılaştırması

	MIS-C (n=132)		Ağır COVID-19 Pnömonisi (n=13)		P
	Min-Max(M)	Ort±ss	Min-Max(M)	Ort±ss	
EF-Tanı	22-85 (65)	63,15±10,94	60-86 (72)	71,67±7,96	0,009*

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; t/MannWhitney testi

MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının tanı anı ortalama EF karşılaştırılması

MIS-C hastalarında ortalama EF 63,15±10,94 iken Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında ortalama EF 71,67±7,96 görülmüş olup, MIS-C hastalarında EF belirgin olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

4.5. MIS-C Hastalarında İleri Kardiyak Görüntüleme

MIS-C hastalığı fenotip olarak Kawasaki hastalığına benzemesinden ötürü ekokardiyografik incelemede bulgusu olan hastalara olası koroner arter ve miyokard etkilenmelerinin daha detaylı değerlendirilmesi amacıyla kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki yapılmıştır.

Tablo 4.24. MIS-C hastalarında kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları

		n	%
Kardiyak BT/ MR görüntüleme	Var	43	32,5
	Yok	89	67,5
Görüntüleme bulguları	Normal	16	38
	Miyokardit	14	33,3
	Miyoperikardit	4	9,5
	Sistolik fonksiyonlarda azalma	3	7,1
	Hipertrofik kardiyomiyopati	2	4,7
	Perikardiyal efüzyon	2	4,7
	Perikardit	1	2,3

Toplamda 43 (%32,5) MIS-C hastasına ileri inceleme yapılmıştır. 16 hastada (%38) normal bulgular, 14 hastada (%33,3) miyokardit, 4 hastada (%9,5) miyoperikardit, 3 hastada (%7,1) sistolik fonksiyonlarda azalma, 2 hastada (%4,7) hipertrofik kardiyomiyopati, 2 hastada perikardiyal efüzyon (%4,7) ve 1 hastada (%2,3) perikardit bulguları saptanmıştır.

4.6. MIS-C Hastalarında Diğer Görüntüleme Bulguları

MIS-C hastalarına tanı anındaki bulgularına göre posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) ya da toraks bilgisayarlı tomografisi, abdomen ultrasonografisi (US) ya da bilgisayarlı tomografisi (BT), beyin manyetik rezonans görüntüleme ya da elektroensefalografi (EEG) tetkikleri yapılmıştır.

Tablo 4.25. MIS-C hastaları tanı anı görüntüleme bulguları

		n	%
Tanı PAAG bulguları	Anormal	48	36,4
	Normal	84	63,6
PAAG'de pnömoni bulgusu	Var	27	20,5
	Yok	105	79,5
PAAG'de pnömotoraks bulgusu	Var	0	0,0
	Yok	132	100,0
PAAG'de plevral efüzyon bulgusu	Var	20	15,2
	Yok	112	84,8
PAAG'de buzlu cam bulgusu	Var	3	2,3
	Yok	129	97,7
PAAG'de atelektazi bulgusu	Var	8	6,1
	Yok	124	93,9
PAAG'de ARDS bulgusu	Var	2	1,5
	Yok	130	98,5
Toraks BT bulguları	Anormal	28	80,0
	Normal	7	20,0
Toraks BT'de pnömoni bulgusu	Var	5	14,3
	Yok	30	85,7
Toraks BT'de pnömotoraks bulgusu	Var	1	2,9
	Yok	34	97,1
Toraks BT'de plevral efüzyon bulgusu	Var	22	62,9
	Yok	13	37,1
Toraks BT'de buzlu cam bulgusu	Var	14	40,0
	Yok	21	60,0

Tablo 4.25. (Devamı) MIS-C hastaları tanı anı görüntüleme bulguları

		n	%
Toraks BT’de atelektazi bulgusu	Var	17	48,6
	Yok	18	51,4
Toraks BT’de ARDS bulgusu	Var	3	8,6
	Yok	32	91,4
Toraks BT’de pnömomediasten bulgusu	Var	1	2,9
	Yok	34	97,1
Abdomen USG/ BT bulguları	Anormal	56	70,0
	Normal	24	30,0
Abdomen USG/ BT’de hepatomegali	Var	37	46,3
	Yok	43	53,8
Abdomen USG/ BT’de splenomegali	Var	24	30,0
	Yok	56	70,0
Abdomen USG/ BT’de bağırsak duvar kalınlığında artış	Var	15	18,8
	Yok	65	81,3
Abdomen USG/ BT’de intraabdominal sıvı	Var	21	26,3
	Yok	59	73,8
Beyin görüntüleme	Var	15	11,4
	Yok	117	88,6
Beyin görüntüleme sonuç	Normal beyin MRG	8	53,3
	Normal EEG bulguları	2	13,3
	Korpus kallozum agenizisi, PRES	1	6,6
	PRES, Fokal stenoz bulguları	1	6,6
	Sağ MCA’da darlık	1	6,6
	Serebellar kortikal sinyal artışı	1	6,6
	Serebral hacim kaybı	1	6,6

Akciğer Görüntüleme Bulguları:

Tüm MIS-C hastalarına PAAG tetkiki yapılmış olup, 48 hastada (%36,4) anormal bulgular saptanmıştır. En sık görülen PAAG bulgularının pnömoni (%20,5), plevral efüzyon (%15,2), atelektazi (%6,1) ve buzlu cam görünümü (%2,3) olduğu saptanmıştır. Solunum sıkıntısı olan 35 hastaya toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapılmış olup 28 hastada (%80) anormal bulgular tespit edilmiştir. Toraks BT’de en sık görülen bulgular 22 hastada (%62,9) plevral efüzyon, 17 hastada (%48,6) atelektazi, 14 hastada (%40) buzlu cam görünümü ve 5 hastada (%14,3) pnömoni olarak saptanmıştır. Ayrıca 3 hastada (%8,6) akut respiratuvar distres

sendromu (ARDS), 1 hastada (%2,9) pnömotoraks ve 1 hastada (%2,9) pnömomediasten bulgusu saptanmıştır.

Gastrointestinal Sistem Görüntüleme Bulguları:

Gastrointestinal sistem yakınması olan toplamda 80 hastaya abdomen US veya abdomen BT tetkiki yapılmış olup 56 hastada (%70) anormal bulgular saptanmıştır. En sık gören bulgular hepatomegali (%46,3), splenomegali (%30), intraabdominal sıvı (%26,3) ve bağırsak duvar kalınlığında artış (%18,8) olarak saptanmıştır.

Beyin Görüntüleme Bulguları:

Tanı anında nörolojik semptomu olan 13 hastaya (%9,8) beyin MRG, 2 hastaya (%1,5) EEG tetkiki yapılmıştır. Beyin MRG yapılan 8 hastanın bulguları normal olarak değerlendirilmiş, 5 hastada anormal bulgular saptanmıştır. Bu hastalardan birinde korpus kallosum agenezisi ve posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), birinde fokal stenoz bulguları ve PRES, birinde sağ orta serebral arterde (MCA) darlık, birinde serebellar kortikal sinyal artışı ve birinde serebral hacim kaybı tespit edilmiştir.

Tablo 4.26. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

		MIS-C				p
		Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
Tanı PAAG bulguları	Anormal	39	39,8	9	26,5	0,236
	Normal	59	60,2	25	73,5	
PAAG’de pnömoni bulgusu	Var	23	23,5	4	11,8	0,226
	Yok	75	76,5	30	88,2	
PAAG’de plevral efüzyon bulgusu	Var	15	15,3	5	14,7	0,999
	Yok	83	84,7	29	85,3	
PAAG’de buzlu cam bulgusu	Var	3	3,1	0	0,0	0,569
	Yok	95	96,9	34	100,0	
PAAG’de atelektazi bulgusu	Var	6	6,1	2	5,9	0,999
	Yok	92	93,9	32	94,1	

Tablo 4.26. (Devamı) Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

		MIS-C				p
		Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
PAAG’de ARDS bulgusu	Var	2	2,0	0	0,0	0,999
	Yok	96	98,0	34	100,0	
Toraks BT bulguları	Anormal	23	76,7	5	100,0	0,559
	Normal	7	23,3	0	0,0	
Toraks BT’de pnömoni bulgusu	Var	5	16,7	0	0,0	0,559
	Yok	25	83,3	5	100,0	
Toraks BT’de pnömotoraks bulgusu	Var	1	3,3	0	0,0	0,559
	Yok	29	96,7	5	100,0	
Toraks BT’de plevral efüzyon bulgusu	Var	18	60,0	4	80,0	0,630
	Yok	12	40,0	1	20,0	
Toraks BT’de buzlu cam bulgusu	Var	12	40,0	2	40,0	0,999
	Yok	18	60,0	3	60,0	
Toraks BT’de atelektazi bulgusu	Var	12	40,0	5	100,0	0,019*
	Yok	18	60,0	0	0,0	
Toraks BT’de ARDS bulgusu	Var	3	10,0	0	0,0	0,999
	Yok	27	90,0	5	100,0	
Toraks BT’de pnömomediasten bulgusu	Var	1	3,3	0	0,0	0,999
	Yok	29	96,7	5	100,0	
Abdomen USG/ BT bulguları	Anormal	42	75,0	14	58,3	0,221
	Normal	14	25,0	10	41,7	
Abdomen USG/ BT’de hepatomegali	Var	28	50,0	9	37,5	0,434
	Yok	28	50,0	15	62,5	
Abdomen USG/ BT’de splenomegali	Var	19	33,9	5	20,8	0,365
	Yok	37	66,1	19	79,2	
Abdomen USG/ BT’de intraabdominal sıvı	Var	15	26,8	6	25,0	0,999
	Yok	41	73,2	18	75,0	
Abdomen USG/ BT’de bağırsak duvar kalınlığında artış	Var	12	21,4	3	12,5	0,533
	Yok	44	78,6	21	87,5	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Aralık 2021 öncesi ve sonrası MIS-C hastalarının görüntüleme bulguları karşılaştırılması

Aralık 2021 öncesi ve sonrası MIS-C hastalarının görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında anormal PAAG bulguları Aralık 2021 öncesi hastalarda %39,8 iken, Aralık 2021 sonrası hastalarda %26,5 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). PAAG’de saptanan pnömoni, plevral efüzyon, buzlu cam, atelektazi ve ARDS bulguları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Toraks BT görüntüleme tetkiki Aralık 2021 öncesinde 30 hastaya, Aralık 2021 sonrasında ise yalnızca 5 hastaya yapılmıştır. Aralık 2021 sonrasında yapılan tüm toraks BT tetkiklerinde (%100) anormal bulgular saptanırken, Aralık 2021 öncesi çekilen toraks BT tetkiklerinin %76,7’sinde anormal bulgular saptanmıştır. Toraks BT bulguları karşılaştırıldığında pnömoni, pnömotoraks, ARDS ve pnömomediastinum bulguları yalnızca Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarında görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının toraks BT tetkiklerinde atelektazi bulgusu anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Abdomen görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarının %75’inde, Aralık 2021 sonrası hastalarda ise %58,3 hastada anormal bulgular görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hepatomegali, splenomegali, bağırsak duvar kalınlığında artış ve intraabdominal sıvı bulguları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.27. MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında Akciğer görüntüleme bulguları karşılaştırılması

		MIS-C (n=132)		Ağır COVID-19 Pnömonisi (n=13)		p
		n	%	n	%	
Tanı PAAG bulguları	Anormal	48	36,4	13	100,0	0,000*
	Normal	84	63,6	0	0,0	
PAAG'de pnömoni bulgusu	Var	27	20,5	13	100,0	0,000*
	Yok	105	79,5	0	0,0	
PAAG'de plevral efüzyon bulgusu	Var	20	15,2	5	38,5	0,049*
	Yok	112	84,8	8	61,5	
PAAG'de buzlu cam bulgusu	Var	3	2,3	0	0,0	0,999
	Yok	129	97,7	13	100,0	
PAAG'de atelektazi bulgusu	Var	8	6,1	1	7,7	0,581
	Yok	124	93,9	12	92,3	
PAAG'de ARDS bulgusu	Var	2	1,5	0	0,0	0,999
	Yok	130	98,5	13	100,0	
Toraks BT bulguları	Anormal	28	80,0	6	100,0	0,567
	Normal	7	20,0	0	0,0	
Toraks BT'de pnömoni bulgusu	Var	5	14,3	6	100,0	0,000*
	Yok	30	85,7	0	0,0	
Toraks BT'de pnömotoraks bulgusu	Var	1	2,9	0	0,0	0,999
	Yok	34	97,1	6	100,0	
Toraks BT'de plevral efüzyon bulgusu	Var	22	62,9	2	33,3	0,212
	Yok	13	37,1	4	66,7	
Toraks BT'de buzlu cam bulgusu	Var	14	40,0	3	50,0	0,679
	Yok	21	60,0	3	50,0	
Toraks BT'de atelektazi bulgusu	Var	17	48,6	1	16,7	0,205
	Yok	18	51,4	5	83,3	
Toraks BT'de ARDS bulgusu	Var	3	8,6	0	0,0	0,999
	Yok	32	91,4	6	100,0	
Toraks BT'de pnömomediasten bulgusu	Var	1	2,9	0	0,0	0,999
	Yok	34	97,1	6	100,0	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında Akciğer görüntüleme bulguları karşılaştırılması

Ağır COVID-19 Pnömoni hastalığının temel bulgusu akciğer tutulumu olduğundan hastaların hepsinde anormal PAAG ve toraks BT bulgusu görülmüş olup MIS-C hastalarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer akciğer grafisi bulgularına bakıldığında plevral efüzyon Ağır COVID-19 Pnömonisi olan hastaların %38,5'inde, MIS-C hastalarının ise %15,2'sinde saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Dikkat çekici olan bir nokta, toraks BT bulgularına bakıldığında hiçbir Ağır COVID-19 hastasında pnömotoraks, pnömomediasten ve ARDS bulgusu saptanmamış olup bu bulguların MIS-C hastalarında saptanmış olmasıdır. Diğer toraks BT bulgularına bakıldığında ise MIS-C hastalarında oransal olarak plevral efüzyon ve atelektazi daha fazla görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.7. MIS-C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yöntemler

Bu çalışmadaki tüm MIS-C hastalarının tedavi protokolünde IVIG, steroid ve IV antibiyotik tedavileri kullanılmıştır. 123 hastaya (%93,2) düşük molekül ağırlıklı heparin, 117 hastaya (%88,6) favipiravir, 100 hastaya (%75,8) aspirin, 82 hastaya (%62,1) anakinra, 33 hastaya (%25) pulse metilprednizolon ve 5 hastaya (%3,8) tocilizumab tedavisi verilmiştir. 44 hastada (%33,3) inotrop ihtiyacı, 30 hastada (%22,7) plazma değişimi, 14 hastada (%10,6) entübasyon, 4 hastada (%3) ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı oluşmuştur.

Tablo 4.28. MIS-C hastalarında tedavide kullanılan ilaçlar ve yöntemler

		n	%
IVIG	Var	132	100,0
	Yok	0	0,0
Steroid	Var	132	100,0
	Yok	0	0,0
İntravenöz antibiyotik	Var	132	100,0
	Yok	0	0,0
Pulse Metilprednizolon	Var	33	25,0
	Yok	99	75,0
Favipiravir	Var	117	88,6
	Yok	15	11,4
Anakinra	Var	82	62,1
	Yok	50	37,9
Tocilizumab	Var	5	3,8
	Yok	127	96,2
Düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH)	Var	123	93,2
	Yok	9	6,8
İnotrop desteği	Var	44	33,3
	Yok	88	66,7
Entübasyon ihtiyacı	Var	14	10,6
	Yok	118	89,4
Terapötik plazma değişimi	Var	30	22,7
	Yok	102	77,3
Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)	Var	4	3,0
	Yok	128	97,0
Aspirin	Var	100	75,8
	Yok	32	24,2
Diğer ilaçlar	Var	76	57,6
	Yok	56	42,4

Tablo 4.29. MIS-C tedavisinde kullanılan tedavi dozları

		n	%
IVIG dozu	2 g/kg	132	100
	1x 1 mg/kg/doz	2	1,6
	1x 15 mg/kg/doz	3	2,4
	1x 20 mg/kg/doz	3	2,4
	1x 25 mg/kg/doz	1	0,8
Steroid dozu	1x 2 mg/kg/doz	1	0,8
	1x10 mg/kg/doz	11	8,7
	1x30 mg/kg/doz	13	10,3
	2x1 mg/kg/doz	55	43,7
	2x2 mg/kg/doz	37	29,4
	1x 2 mg/kg/doz	8	9,8
	2x1 mg/kg/doz	8	9,8
	2x2 mg/kg/doz	55	67,1
Anakinra dozu	2x3 mg/kg/doz	2	2,4
	2x4 mg/kg/doz	5	6,1
	3x2 mg/kg/doz	3	3,7
	4x2 mg/kg/doz	1	1,2
Tocilizumab dozu	12 mg/kg/gün	2	40,0
	8 mg/kg/gün	3	60,0

MIS-C Hastalarının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozları

Tedavi dozlarına bakıldığında IVIG tüm hastalara 2 g/kg olacak şekilde verilmiştir. Steroid dozu her hastanın klinik izlemine göre karar verilmiş olup farklılık göstermekle birlikte büyük çoğunlukta (%43,7 hastada) 2x1 mg/kg/doz olacak şekilde kullanılmıştır. Pulse metilprednizolon dozu 1x10 mg/kg/doz-1x30 mg/kg/doz aralığında olacak şekilde verilmiştir. Favipravir dozu hastaların yaş ve vücut ağırlığına göre karar verilmiş olup en çok 3x30 mg/kg/doz olacak şekilde verilmiştir. Anakinra dozu çoğu hastada (%67,1) 2x2 mg/kg/doz olacak şekilde verilmiştir. Tocilizumab toplamda 5 hastada kullanılmıştır ve dozu 8-12 mg/kg/gün olacak şekilde uygulanmıştır. Aspirin ise maksimum doz 81 mg/gün olacak şekilde çoğu hastada (%86) 3 mg/kg/doz olarak verilmiştir.

Tablo 4.30. MIS-C hastalarında uygulanan tedavi süreleri

	Min-Max (M)	Ort±ss
Favipiravir Süresi	2,00-7,00 (5,00)	4,69±0,75
Steroid Süresi	2,00-60,00 (5,00)	7,61±7,97
Anakinra Süresi	2,00-21,00 (5,00)	5,49±2,98
Tocilizumab Süresi	1,00-4,00 (3,00)	2,40±1,34
DMAH Süresi	2,00-45,00 (6,00)	7,48±5,56

MIS-C Hastalarında Uygulanan Tedavi Süreleri:

Kullanılan tedavi sürelerine bakıldığında ortalama favipiravir tedavi süresi 4,69±0,75 gün, ortalama steroid süresi 7,61±7,97 gün, ortalama anakinra süresi 5,49±2,98 gün olarak saptanmıştır.

Tablo 4.31. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının tedavi uygulamalarının karşılaştırılması

		MIS-C				p
		Aralık 2021		Aralık 2021		
		Öncesi MIS-C		Sonrası MIS-C		
		hastaları (n=98)		hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
Favipiravir	Var	91	92,9	26	76,5	0,023*
	Yok	7	7,1	8	23,5	
Pulse Metilprednizolon	Var	25	25,5	8	23,5	0,999
	Yok	73	74,5	26	76,5	
Anakinra	Var	69	70,4	13	38,2	0,002*
	Yok	29	29,6	21	61,8	
Tocilizumab	Var	4	4,1	1	2,9	0,999
	Yok	94	95,9	33	97,1	
DMAH	Var	92	93,9	31	91,2	0,694
	Yok	6	6,1	3	8,8	
İnotrop desteği	Var	38	38,8	6	17,6	0,041*
	Yok	60	61,2	28	82,4	
Terapötik plazma değişimi	Var	27	27,6	3	8,8	0,045*
	Yok	71	72,4	31	91,2	
ECMO	Var	4	4,1	0	0,0	0,572
	Yok	94	95,9	34	100,0	
Entübasyon	Var	14	14,3	0	0,0	0,020*
	Yok	84	85,7	34	100,0	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının tedavi uygulamalarının karşılaştırılması

Aralık 2021 öncesi ve sonrası tedavi uygulamaları karşılaştırıldığında Aralık 2021'den önceki MIS-C hastalarında favipiravir %92,9, anakinra %70,4 hastada kullanılmışken bu oranlar Aralık 2021 sonrası hastalarda sırasıyla %76,5 ve %38,2 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Pulse metilprednizolon uygulaması Aralık 2021 öncesinde %25,5, Aralık 2021 sonrasında %23,5 hastada kullanılmış olup benzer oranlarda saptanmıştır. İnotrop desteği, plazma değişimi ve entübasyon ihtiyacı Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarında belirgin olarak yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). ECMO ihtiyacı olan toplamda 4 hastanın hepsi Aralık 2021 öncesinde MIS-C geçirmiş olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.32. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının tedavi sürelerinin karşılaştırılması

	MIS-C				p
	Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
	Min- Max(M)	Ort±ss	Min- Max(M)	Ort±ss	
Favipiravir süresi	2-7 (5)	4,69±0,76	3-5 (5)	4,69±0,74	0,984
Steroid süresi	2-40 (5)	7,55±6,93	3-30 (5)	6,1±4,66	0,432
Anakinra süresi	2-12 (5)	5,19±1,88	3-20 (5)	5,92±4,56	0,781
DMAH süresi	2-45 (6)	7,8±5,88	2-23 (5)	6,52±4,46	0,035*

* $p<0,05$ anlamlı fark var; $p>0,05$ anlamlı fark yok; t/MannWhitney testi

Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının tedavi sürelerinin karşılaştırılması

Aralık 2021 öncesi ve sonrası MIS-C hastalarının tedavi süreleri karşılaştırıldığında her iki grupta steroid, favipiravir, anakinra süreleri benzer saptanmıştır. DMAH kullanım süresi ise Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarında anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p<0,05$).

4.8. MIS-C Hastalarının Uzun Dönem Komorbidite ve Prognozları

Bu çalışmada değerlendirilen 132 MIS-C hastasının 129'u (%97,7) klinik remisyon sağlanıp taburcu edilmiştir. İzlemde 3 hasta (%2,3) eksitus olmuştur. Kaybedilen hastaların hepsi Aralık 2021 öncesi MIS-C tanısı alan, şok ile başvuran hastalar olduğu görülmüştür.



Tablo 4.33. MIS-C hastalarında klinik remisyon ve mortalite

		n	%
Klinik remisyon	Var	129	97,7
	Yok	3	2,3
Eksitus	Var	3	2,3
	Yok	129	97,7

Şekil 4.3. MIS-C hastalarında klinik remisyon ve mortalite

Taburculuk Sonrası Poliklinik İzlemleri:

MIS-C hastaları taburculuk sonrası sekel gelişimi açısından izleme alınmıştır. Anormal EKO bulgularının olması, nörolojik şikayetlerinin olması, okul başarısında azalma, kliniğe yansıyan otoantikor pozitifliği olması ve hipotiroidi gibi durumlar sekel olarak kabul edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında taburculuk sonrası izlemde birinci yıl sonunda değerlendirilen 95 hastanın 49'unda (%51,6) sekel saptanmıştır.

Tablo 4.34. MIS-C hastalarında taburculuk sonrası klinik sekel, otoantikör pozitifliği ve yeni hastalık durumu

		n	%
Sekel durumu	Var	49	51,6
	Yok	46	48,4
Anormal EKO bulguları	Var	20	29
	Yok	49	71
Nörolojik şikâyetler	Var	13	13,7
	Yok	82	86,3
Okul başarısında azalma	Var	37	32,5
	Yok	77	67,5
Hipotiroidi	Var	1	1,1
	Yok	94	98,9
Otoantikör pozitifliği*	Var	60	63,2
	Yok	35	36,8
Tiroid otoantikör pozitifliği	Var	29	30,5
	Yok	66	69,5
Yeni hastalık durumu	Var	24	21,8
	Yok	86	78,2

*Klinik yansıması olmayan otoantikör pozitiflikleri

Kardiyolojik Sekel

Taburculuk sonrası izlemde ekokardiyografi kontrollerine bakıldığında kardiyak kapak tutulumunda altıncı haftada %64,2; birinci yılda %67,4 iyileşme saptanmıştır (Tablo 4.8.3). Birinci yıl kontrollerinde toplam 69 hastaya EKO yapılmış, 20 hastada (%29) anormal bulgular olarak kardiyak kapak tutulumunun devam ettiği tespit edilmiştir. Kapak tutulumlarına bakıldığında 11 hastada (%15,9) mitral yetmezlik, 10 hastada (%14,5) triküspit yetmezliği, 5 hastada (%7,4) aort yetmezliği, 1 hastada (%1,4) pulmoner yetmezlik ve 1 hastada (%1,4) mitral valv prolapsusu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.15. MIS-C hastalarındaki tanı ve izlemdeki EKO bulguları, Tablo 4.17. MIS-C hastalarında kardiyak kapak tutulum tipleri).

Tablo 4.35. MIS-C hastalarında taburculuk sonrası kardiyak kapak tutulumu

		Kapak tutulumu Tanı				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Kardiyak kapak tutulumu- 6. hafta	Var	24	35,8	8	17,4	0,000*
	Yok	43	64,2	38	82,6	
Kardiyak kapak tutulumu- 1. yıl	Var	14	32,6	6	23,1	0,000*
	Yok	29	67,4	20	76,9	

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; $p > 0,05$ anlamlı fark yok; McNemar testi

Nörolojik Sekel:

Taburculuk sonrası nörolojik tutulum açısından bakıldığında altıncı haftada %72,5; birinci yılda %75,9 nörolojik bulgulara iyileşme saptanmıştır (Tablo 4.8.4.). Altıncı haftada 130 hasta değerlendirilmiş ve 19 hastada (%14,6) nörolojik şikâyetlerin olduğu; birinci yılda ise değerlendirilen 94 hastadan 13'ünde (%13,7) nörolojik şikâyetler olduğu görülmüştür. Bu şikâyetler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, kas güçsüzlüğü, yürümede zorlanma/gerileme, konuşmada gerilik, pitozis, polinöropati, görmede azalma/kayıp, amnezi ve gelişim geriliği bulunmaktadır. Okul başarısını değerlendirme açısından birinci yıl kontrollerinde 114 hasta sorgulanmış, 37 hasta (%32,5) okul başarısında azalma olduğunu iletmıştır.

Tablo 4.36. MIS-C hastalarında taburculuk sonrası nörolojik durum

		Nörolojik bulgu durumu Tanı				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Nörolojik bulgu durumu-6.hafta	Var	11	27,5	8	8,9	0,001*
	Yok	29	72,5	82	91,1	
Nörolojik bulgu durumu-1.yıl	Var	7	24,1	6	9,2	0,004*
	Yok	22	75,9	59	90,8	

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; $p > 0,05$ anlamlı fark yok; McNemar testi

Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi:

Taburculuk sonrası herhangi bir dönemde nörolojik şikâyetleri olan toplamda 25 hastadan 18'i tekrar kontrole çağırılıp gelişim ve bilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir.

Altı yaşından küçük olan 8 hasta Denver 2 Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) veya Erken Gelişim Evreleri (EGE) testi ile; 6-16 yaş arasında olan 10 hasta ise Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) testi ile değerlendirilmiştir.

Yaşları küçük grupta olan 6 hastaya yalnızca DGMT testi, 2 hastaya DGMT ve EGE testi yapılmıştır. Değerlendirilen 8 hastanın 3'ünde (%37,5) anormal bulgular saptanmış olup, özel eğitim desteğine yönlendirilmiştir. Bir hastada DGMT ve EGE normal olmasına rağmen artikülasyon bozukluğu tespit edilmesi nedeniyle dil konuşma terapisine (DKT) yönlendirilmiştir.

Tablo 4.37. MIS-C hastalarının gelişim ve bilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirilmesi

		n	%
DGMT	Anormal	3	50,0
	Normal	3	50,0
EGE	Anormal	1	50,0
	Normal	1	50,0
DGMT+EGE	Anormal	3	37,5
	Normal	5	62,5
WISC-R	Anormal	5	50,0
	Normal	5	50,0
WISC-R sonucu	Normal zeka	9	90
	Sınır zeka	1	10
WISC-R yorumu	Yaşı ile uyumlu normal bulgular	5	50,0
	Öğrenme güçlüğü bulguları	5	50,0

WISC-R testi yapılan 10 hastadan 5'inde (%50) anormal bulgular olduğu görülmüştür. Dört hastada öğrenme güçlüğü, sözel ve performans zihinsel becerileri arasında tutarsızlık olduğu tespit edilmiş; 1 hastada ise sınır zekâ ve öğrenme güçlüğü olduğu saptanmıştır. Anormal bulgular saptanan 2 hastanın MIS-C öncesinde de öğrenme güçlüğü olduğu ancak MIS-C sonrasında şikâyetlerinin arttığı öğrenilmiştir.

Tablo 4.38. MIS-C hastalarında WISC-R testi sonuçları

	Min-Max (M)	Ort±ss
Sözel Zihinsel Beceri	67,00-112,00 (92,00)	91,00±16,98
Performans Zihinsel Beceri	91,00-126,00 (114,00)	109,67±13,11
Ortalama Zihinsel Beceri	77,00-121,00 (97,00)	100,33±14,17

WISC-R testi ile değerlendirilen MIS-C hastalarının sözel zihinsel beceri puanları 67 ile 112 arasında değişmekte olup, medyan değer 92; ortalama sözel zihinsel beceri puanı $91,00 \pm 16,98$ olarak saptanmıştır. Performans zihinsel beceri puanları 91 ile 126 arasında değişmekte olup, medyan değer 114; ortalama performans zihinsel beceri puanı $109,67 \pm 13,11$ olarak saptanmıştır. Ortalama zihinsel beceri puanları 77 ile 121 arasında değişmekte olup, medyan değer 97; ortalama zihinsel beceri puanı $100,33 \pm 14,17$ olarak saptanmıştır.

Nörolojik şikâyetleri olan veya okul başarısında düşme tarif eden MIS-C hastaları ile aynı ortamda yaşayan kardeşlerine de karşılaştırma yapabilmek adına benzer şikâyetler olup olmadığı sorulmuş, yalnızca 2 hastanın kardeşinde okul başarısında düşme ve uyku bozukluğu şikâyetleri olduğu öğrenilmiştir.

Otoantikör pozitifliği:

Taburculuk sonrası değerlendirilen 95 hastadan 60 hastada (%63,2) otoantikör pozitifliği, 29 hastada (%30,5) tiroid otoantikörü pozitifliği, 1 hastada (%1,1) hipotiroidi saptanmıştır. Ancak otoantikör pozitifliği saptanan hiçbir hastanın klinik yansıması olmamıştır. (Bkz. Tablo 4.12. MIS-C hastalarında izlemde TFT ve otoantikör düzeyleri)

Yeni hastalık gelişimi:

Taburculuk sonrası kontrollerde değerlendirilen 110 hastadan 24'üne (%21,8) yeni hastalık tanısı konulmuştur ve bu sebeple poliklinik izlemine alınmıştır. Bu hastalıklar arasında hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, hiperglisemi, prediyabet, sekonder adrenal yetmezlik, hipotiroidi, tekrarlayan baş ağrısı, kritik hastalık miyopatisi, oküler myasteni, polinöropati, sakroileit, anjiyoödem, katarakt, hipogamaglobinemi, immün yetmezlik, alopesi areata ve telogen effluvium bulunmaktadır.

Tablo 4.39. Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarının uzun dönem komorbidite ve prognozlarının karşılaştırılması

		MIS-C				p
		Aralık 2021 Öncesi MIS-C hastaları (n=98)		Aralık 2021 Sonrası MIS-C hastaları (n=34)		
		n	%	n	%	
Sekel durumu	Var	37	59,7	12	36,4	0,370
	Yok	25	40,3	21	63,6	
EKO- 1. yıl	Anormal	16	30,8	4	22,2	0,489
	Normal	36	69,2	14	77,8	
Klinik olmadan otoantikor pozitifliği	Var	39	62,9	21	63,6	0,999
	Yok	23	37,1	12	36,4	
Hipotiroidi	Var	1	1,6	0	0,0	0,999
	Yok	61	98,4	33	100,0	
Tiroid otoantikor pozitifliği	Var	20	32,3	9	27,3	0,788
	Yok	42	67,7	24	72,7	
Nörolojik şikayetler	Var	10	14,9	3	10,7	0,748
	Yok	57	85,1	25	89,3	
Okul başarısında azalma	Var	28	34,1	9	28,1	0,693
	Yok	54	65,9	23	71,9	
Yeni hastalık durumu	Var	18	23,4	7	20,6	0,938
	Yok	59	76,6	27	79,4	
Eksitus	Var	3	3,1	0	0,0	0,569
	Yok	95	96,9	34	100,0	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Aralık 2021 öncesi ve sonrası MIS-C hastalarının uzun dönem komorbidite ve prognozlarının karşılaştırılması

Sekel saptanan MIS-C hastalarının 37'sinin (%75,5) Aralık 2021 öncesi, 12'sinin (%24,5) Aralık 2021 sonrası hastalar olduğu görülmüştür. Aralık 2021 öncesi hastalarda Aralık 2021 sonrası hastalara kıyasla daha yüksek oranda anormal EKO bulguları (%30,8- %22,2), daha yüksek oranda otoantikor pozitifliği (%85,5-%75,8), daha yüksek oranda tiroid otoantikorları pozitifliği (%32,3- %27,3), daha yüksek oranda nörolojik şikayetler (%14,9- %10,7), daha yüksek oranda okul başarısında düşme (%34,1- %28,1) ve daha yüksek oranda yeni hastalık (%23,4- %20,6) saptandığı görülmüştür. Ancak hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Eksitus olan hastaların hepsi Aralık 2021 öncesi MIS-C tanısı alan, şok ile başvuran hastalar olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

MIS-C, çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili Mayıs 2020’de tanımlanmış yeni bir hastalıktır. Sitokin fırtınasını yansıtan şiddetli sistemik enflamasyon ile karakterize olup, özellikle kardiyovasküler sistem olmak üzere multi organ tutulumu ile seyreden bu hiperenflamatuvar durumu düzeltmek ve organ hasarını önlemek için MIS-C’yi tanımlamak ve immünmodülatör tedavileri zamanında başlatmak önemlidir. Bu çalışmada MIS-C hastalarının COVID-19 suşlarına göre demografik, klinik spektrum, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, tedavi yönetimleri, uzun dönem komorbidite ve prognozları incelenmiş ve ayrıca çalışma sonunda ağır COVID-19 (pnömoni) hastalarıyla laboratuvar ve görüntüleme bulguları karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızdaki MIS-C hastalarının hepsi Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından belirlenen tanı kriterlerini karşılamaktadır.

MIS-C hastalarının başvuru anında SARS-CoV-2 ile temasının belirlenmesi tüm vaka tanımlarında ortak bir kriterdir. Temmuz 2023’te yayınlanan Esslami ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde 48 çalışmadan derlenen 3543 MIS-C’li hastanın %33’ünde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olduğu, COVID ELISA IgG pozitifliğinin ise %81 olduğu bulunmuştur (114). Çalışmamızda ise hastaların yalnızca %4,5’inde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği mevcutken, %95,5’inde COVID ELISA IgG pozitifliği saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda MIS-C hastalarının büyük bölümünün daha önce sağlıklı çocuklar olduğu belirtilmiş olup obezite, astım ve respiratuvar hastalıklar en sık komorbiditeler olarak bildirilmiştir (12). Toplamda 123 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hastaların %20,2’sinde en az bir komorbidite saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda ise MIS-C hastalarının %26,5’inde, Ağır COVID Pnömonisi olan hastalarında ise beklendiği üzere daha yüksek oranda (%47) ve ciddi komorbid hastalıklar saptanmıştır.

Jiang ve ark. 3194 MIS-C hastası üzerinde yaptığı meta-analizde (68) ortalama yaş $8,1 \pm 2,37$ olup, vakaların %58,1’i erkek çocuklar olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda ise ortalama yaş $8,38 \pm 4,52$ saptanmış olup hastaların %65,9'unun erkek olduğu tespit edilmiştir.

Klinik özellikler:

Ateş, gastrointestinal sistem tutulum, kardiyovasküler sistem tutulum ve döküntü MIS-C hastalarında en sık rapor edilen bulgular arasındadır.

Jiang ve ark yaptığı meta-analizde (68) ateş hastaların %90,8'inde, *Best Available Treatment Study* (BATS) konsorsiyumunun 39 ülkeden 2101 MIS-C'li çocuğun verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada ise (115) ateş %92,7 hastada saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda (%100) ateş görülmüş ve ortalanca ateş süresi beş gün olarak saptanmıştır.

SARS-CoV-2 virüsünün ACE2 reseptörü pozitif olan matür enterositleri enfekte ettiği gösterilmiştir. Bu bağlamda bağırsağın viral replikasyonun potansiyel bir bölgesi olduğu ve bunun lokal ve sistemik hastalık bulgularına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (116). Farklı derlemelerde %82 ile 92 aralığında değişen oranlarda GİS tutulumu rapor edilmiştir. Karın ağrısı (%58,4), kusma (%57,5) ve ishal (%50,4) en sık GİS yakınmaları arasında gösterilmiştir (7,12,86). Bizim çalışmamızda ise başvuru anında herhangi bir GİS bulgusu olan %84,8 hasta saptanmış olup, en sık görülen bulgular karın ağrısı (%83,3), kusma (%62,9) ve ishal (%47,7) olmuştur.

Kardiyak tutulum, MIS-C'nin belirgin bir özelliğidir. Toplam 98 çalışma ve 2275 MIS-C hastasının dahil edildiği bir sistematik çalışmada kardiyak semptomlar hastaların %66'sında rapor edilmiştir (12). Hoste ve ark. yaptığı sistematik çalışmada taşikardi (%76,7), hipotansiyon (%59,9) ve miyokardit (%41,4) en sık KVS tutulumları olarak gösterilmiştir. Hastaların %40,4'ünde hafif-orta derecede azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%30-50 arası), %7,1'inde ileri derece azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (<%30) ve %34,1'inde inotrop tedavisi ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (7). *Best Available Treatment Study* (BATS) çalışmasında inotropik tedavi veya ECMO ihtiyacı olan %26,6 hasta saptanmıştır (115). Bizim çalışmamızda ise hastaların %41,7'sinde hipotansiyon, %60,6'sında BNP'de yükselme, %54,5'inde troponin yüksekliği, %67,2'sinde EKO'da anormal bulgular ve %18,3'ünde

miyokardit bulguları saptanmıştır. Başvuru anında şok kliniği ile gelen 43 hasta (%32,6) saptanmıştır. Hastalarımızdaki başvuru EF'lerine bakıldığında EF<%30 olan 2 hasta (%1,5); EF %30-55 arasında olan 23 hasta (%17,6); EF %55-60 arasında olan 12 hasta (%9,1); EF>%60 olan 94 hasta (%71,7) saptanmıştır. Diğer çalışmalara nazaran EF düzeylerinin hastalarımızda daha yüksek saptanması hipotansif hastaların büyük bölümüne inotrop tedavi altında EKO yapılmış olmasından kaynaklanmış olduğu düşünülmüştür. Hastaların %33,3'ünde inotrop, %10,6'sında entübasyon, %3'ünde ECMO ihtiyacı gelişmiştir. Literatüre kıyasla hastalarımızda daha az ECMO ihtiyacı duyulması erken tedaviye başlama veya doğru immünmodülatör yaklaşımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Pandemi sürecinde SARS-CoV-2 virüsünün genomunda meydana gelen mutasyonlar farklı varyantların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Pandemi başında Alfa, Beta, İngiltere, Delta gibi varyantlar hakimken Aralık 2021 sonrası Omicron varyantı baskın olmuştur. Kenney ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Delta varyantı ile ilişkili MIS-C olgularında Omicron varyantına kıyasla daha çok hipotansiyon ve inotrop tedavisi gereksinimi olduğu gösterilmiştir (71). Çalışmamızda spesifik varyant değerlendirilmemiştir ancak hastalar varyantların hakim olduğu sürelerle bakılarak Aralık 2021 öncesi (Delta) ve sonrası (Omicron) MIS-C hastaları olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında Aralık 2021 öncesi hastalarda hipotansiyon ve inotrop tedavisi gereksinimi oranı (%45,9- %38,8) iken, Aralık 2021 sonrası hastalarda bu oran (%29,4- %17,6) olarak saptanmış olup iyi yönde belirgin fark saptanmıştır. Bu durumun ilerleyen pandemi sürecinde MIS-C'nin klinik seyrinin hafiflediğinin kanıtlarından biri olduğu düşünülmüştür.

Yapılan çeşitli çalışmalarda MIS-C hastaların %40-70'inde anormal EKO bulguları rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda en sık görülen anormal EKO bulguları mitral yetmezlik, sistolik fonksiyonlarda azalma, perikardiyal efüzyon ve koroner arter tutulumu olarak saptanmıştır (117–119). Kalın ve ark. tarafından 110 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir çalışmada EKO yapılan hastaların %31'inde mitral yetmezlik, %12'sinde azalmış sistolik fonksiyonlar, %6'sında perikardiyal efüzyon, %5'inde triküspit yetmezliği ve %3'ünde koroner arter dilatasyonu saptanmıştır (117). İsveç'te 204 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %64,7'sinde

anormal EKO bulguları, %36,3'ünde sistolik fonksiyonlarda azalma, %30'unda mitral yetmezlik, %25'inde perikardiyal efüzyon ve %12,5'inde koroner arter anomalisi saptanmıştır (118). Ghodsi ve ark. tarafından 116 MIS-C hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise %70,6 hastada anormal EKO bulguları, %50,9 hastada kardiyak kapak tutulumu, %39,7 hastada ventriküler disfonksiyon ve %23,3 hastada perikardiyal efüzyon saptanmıştır (119). Valverde ve ark. tarafından yapılan çok merkezli 286 MIS-C hastasının dahil edildiği çalışmada %38,1 hastada mitral yetmezlik, %34 hastada azalmış sistolik fonksiyonlar, %27,9 hastada perikardiyal efüzyon, %5,9 hastada triküspit yetmezliği saptanmıştır (120). Bizim çalışmamızda ise literatür ile benzer şekilde başvuru anında 88 hastada (%67,2) anormal EKO bulguları, en sık görülen EKO bulguları arasında kardiyak kapak tutulumu (%57,3), sistolik fonksiyonlarda azalma (%28,2), perikardiyal efüzyon (%20,6) ve miyokardit (%18,3) olarak saptanmıştır. Başvuru anında yalnızca 4 hastada (%3) koroner arter tutulumu saptanmıştır. Kardiyak kapak tutulum tiplerine bakıldığında ise mitral yetmezlik %45,8, triküspit yetmezliği %37,4, aort yetmezliği %3,8 ve pulmoner yetmezlik %3,1 hastada görülmüştür. Mitral yetmezlik, muhtemelen sol ventrikül genişlemesi ile birlikte azalmış sol ventrikül fonksiyonuna ikincil veya MIS-C'nin organa özgü tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Whittaker, Feldstein ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda KH ile fenotipik benzerlik gösteren MIS-C hastalarının %40-50 oranında klasik veya atipik KH kriterlerini karşıladığı raporlanmıştır (60,104). Yapılan çalışmalarda KH bulgularından olan konjonktivit hastaların %47-81'inde (7,68), oral mukozal değişiklikler %42-76'sında (104,121), servikal lenfadenopati %10-37'sinde (61,68) ve ekstremitelerde ödem/soyulma %19-37'sinde (104,122) saptanmıştır. Döküntü ise farklı sistematik çalışmalarda %49-59 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (12,61,68). Bizim çalışmamızda ise konjonktivit %72,7, döküntü %72, oral mukozal değişiklikler %67,4, servikal lenfadenopati %41,7, elde ayakta ödem %15,2 ve elde/ayakta soyulma %9,1 hastada saptanmıştır. Hastaların %27,3'ü tüm KH kriterlerini göstermiş olup %67,4 hastanın KH benzeri fenotipte başvurduğu saptanmıştır.

Koroner arter dilatasyonu z-skoru 2-2,5 arasında olan hastalar için kullanılmakta iken z-skoru $\geq 2,5$ olan hastalar koroner arter anevrizması olarak değerlendirilir. IVIG tedavisi almayan hastalarda KH'deki koroner arter dilatasyonu ve anevrizma gelişimi %25 civarında iken, bu durum IVIG tedavisi alanlarda %3-6 oranında görülmektedir (100). MIS-C hastalarında da koroner arter tutulumu farklı çalışmalarda geniş bir aralıkta değişen oranlar bildirilmiştir. MIS-C'de artan IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin KH'dekine benzer şekilde koroner arter anevrizmasına giden süreci başlattığı düşünülmektedir. Whittaker ve ark. tarafından yapılan çalışmada MIS-C hastalarında koroner arter dilatasyon veya anevrizma oranı %14 olarak bildirilmişken Feldstein ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %8'inde koroner arter anevrizması rapor edilmiştir (60,104). Akut dönemde MIS-C hastalarında koroner arter tutulumu önemli bir bulgu olmakla birlikte KH'ye kıyasla daha iyi bir seyir göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise tanı anında yalnızca 4 hastada (%3) koroner arter tutulumu saptanmıştır. Tüm hastalara IVIG ve steroid tedavisi verilmiş, hastaların %62,1'ine anakinra tedavisi uygulanmıştır ve izlemde tüm hastalarda koroner arter tutulumu normale dönmüştür.

MIS-C hastalarında solunum sistemi bulguları çeşitli çalışmalarda %39-50 arasında rapor edilmiştir (7,12,68). Hoste ve ark. toplamda 953 MIS-C hastası üzerine yaptığı derlemede hastaların %26,7'sinde dispne, %23,9'unda üst solunum yolu semptomları ve %35,5'inde radyolojik bulgular rapor edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda ise MIS-C hastalarının %18,9'unda başvuru anında solunum sıkıntısı, %36,4'ünde PAAG'de anormal bulgular, %21'inde anormal toraks BT bulguları saptanmıştır. MIS-C ile karşılaştırıldığında respiratuvar tutulum COVID-19 hastalarında çok daha sık görülmektedir (104). Çalışmamızda değerlendirilen Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında temel bulgu akciğer tutulumu olduğundan beklendiği üzere hastaların hepsinde anormal PAAG ve toraks BT bulguları görülmüştür. Ancak dikkat çekici bir nokta, toraks BT bulgularına bakıldığında hiçbir Ağır COVID-19 hastasında pnömotoraks, pnömomediasten ve ARDS gibi bulgular saptanmamışken bu bulguların MIS-C hastalarında saptanmış olmasıdır.

MIS-C hastalarında akut böbrek hasarına bakıldığında toplamda 11 meta-analizin dahil edildiği sistematik bir çalışmada %20 hastada ABH saptanmış (87) olup,

bizim çalışmamızda ise başvuru anında %9,1 hastada renal tutulum gözlenmiştir. Bir hastada makroskobik hematüri, 7 hastada pre-renal ABH, 4 hastada renal ABH gelişmiştir.

Nörolojik tutulum MIS-C hastalarında yaygındır ve bilinç değişikliği, baş ağrısı, nöbetler veya motor bozuklukları içerir (123). MIS-C hastalarında nörolojik sistem bulguları çeşitli çalışmalarda %20-77 gibi geniş bir aralıkta rapor edilmiştir (86,104,124). Çalışmamızda ise başvuru anında %31,1 hastada nörolojik tutulum saptanmış, olup literatür verileriyle uyumaktadır. Çalışmamızda şok kliniği ile gelen 43 hastanın 18'inde (%41,9); KH fenotipinde gelen 36 hastanın 5'inde (%13,9), KH benzeri fenotip ile gelen 89 hastanın ise 23'ünde (%25,8) nörolojik şikâyetler olduğu görülmüştür. Şok ile gelen hastalarda nörolojik bulgu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Laboratuvar özellikleri:

MIS-C hastalarından alınan tam kan sayımına bakıldığında akut faz reaktanlarında yükseklik, normal/yüksek lökosit sayısı, lenfopeni ve düşük/normal trombosit sayısı sıklıkla mevcuttur. Biyokimyasal belirteçlere bakıldığında hiponatremi, hipoalbuminemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik sıklıkla görülmektedir. D- dimer ve fibrinojen düzeyinde yükseklikler ile troponin ve BNP gibi kardiyak belirteçlerde yükseklik de MIS-C hastalarında sık saptanan bulgular arasındadır (7). Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olarak hastalarda ortalama lökosit sayısı $10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ lenfosit sayısı $1 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit sayısı $180 \times 10^3/\mu\text{L}$; enflamatuvar belirteçlere bakıldığında ortalama CRP $18,58 \pm 14,67$ mg/dL, ESH $38,97 \pm 24,78$ mm/saat, ferritin $1044,93 \pm 2767,9$ $\mu\text{g/mL}$ ve IL-6 $243,59 \pm 620,38$ pg/mL olarak saptanmıştır. Biyokimyasal incelemelere bakıldığında tanı anında ortalama sodyum değeri $133,89 \pm 4,1$ mEq/L, albumin değeri $3,19 \pm 0,58$ g/dL olarak saptanmıştır. KCFT'de yükseklik tanı anında 57 hastada (%43,2) görülmüştür. Kardiyak parametrelere bakıldığında BNP değeri 80 hastada (%60,6), troponin değeri 72 hastada (%54,5) yüksek saptanmıştır. Koagülasyon parametrelerinden D-dimer düzeyi ortalama $8,44 \pm 14,14$ $\mu\text{g/mL}$ olarak yüksek saptanmıştır. MIS-C hastaları Aralık 2021 öncesi/sonrası olarak karşılaştırıldığında Aralık 2021 öncesi MIS-C grubunda ortalama CRP, ESH ve IL-6 daha yüksek olarak saptanmış olmakla birlikte istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak ferritin değerlerine bakıldığında Aralık 2021'den önce MIS-C geçiren hastalarda, Aralık 2021 sonrası hastalara göre ferritin değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Diğer laboratuvar bulgularında ise belirgin bir farklılık yoktur. Diğer taraftan MIS-C hastaları ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastaları karşılaştırıldığında MIS-C hastalarında ortalama CRP değeri 18,5 mg/dL iken, Ağır COVID-19 hastalarında bu değer 5,8 mg/dL olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı olan bu durum bize MIS-C'de daha ağır bir enflamatuvar hadise olduğunu göstermektedir.

Otoantikör bulguları:

Viral enfeksiyonlar, genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli otoimmün durumlar için çevresel tetikleyicilerdir (125). Novelli ve ark. yaptığı çalışmada SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığının izleminde otoimmün hemolitik anemi, vaskülit, artrit, demiyelinizan hastalıklar ve immün trombositopenik purpura gibi çeşitli otoimmün durumlarla da ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya konulmuştur (126). COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili otoimmün hastalıkların patogenezi henüz yeterince anlaşılamamakla birlikte bu süreç interferon tip 1 cevabının artmış olması, moleküler taklit, immün sistemde hedef olmayan hücrelerin aktivasyonu (*bystander activation*) ve immün toleransının kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (127). SARS-CoV-2 hücresel giriş için reseptör olarak ACE2'yi kullanarak tiroid ve birçok hayati organda çeşitli işlev bozukluklarına sebep olabilir. Çeşitli çalışmalarda SARS-CoV-2'den sonra tanımlanan otoimmün endokrin durumlar arasında Tip 1 DM (128), hipotiroidizm de dahil olmak üzere otoimmün tiroidit, Graves hastalığı (129) ve otoimmün adrenalit (130) yer almaktadır.

COVID-19'lu hastalarda sıklıkla artmış bir otoantikör prevalansı bildirilmiştir (131). Lingel ve ark. yaptığı çalışmada COVID-19'lu hastalarda en sık görülen otoantikörler antifosfolipid antikörler, ANA, RF (romatoid faktör) ve anti CCP (siklik sitrülün peptid) antikör olarak saptanmıştır (132). Dotan, Taha ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan erişkin hastaların yarısından fazlasında lupus antikoagülan testleri, anti kardiyolipin ve/veya anti Beta-2 Glikoprotein otoantikörleri pozitif saptanmıştır (133,134). Lerma ve Gazzaruso'nun

yaptığı çalışmalarda COVID-19'lu hastalarda ANA prevalansı %30-50 arasında saptanmıştır (135,136).

MIS-C'nin immünolojik özellikleri hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtlarındaki bozuklukları içerir. MIS-C, ciddi T hücre lenfopenisi ve artmış T hücre aktivasyonu ile ilişkilidir. Aynı zamanda B hücre yanıtları da MIS-C patogenezinin katkısında bulunabilir, çünkü plazmablast aktivasyonunun MIS-C sırasında yükseldiği bildirilmiştir (137). Endotel, kardiyak ve GİS dokularından gelen immünmodülatör araçlar ve antijenlere karşı bir dizi otoantikor tanımlanmıştır ve bunlar MIS-C patogenezinin yönlendirilmede rol oynayabilmektedir (138). Porritt, Gruber, Consiglio ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda henüz IVIG almamış MIS-C hastalarının serum örneklerinde artmış otoantikor seviyeleri belirlenmiştir (76,138,139). Sacco ve ark. yaptığı çalışmada da MIS-C hastalarında otoantikor seviyeleri yüksek saptanmış ancak hastaların IVIG almış olması kafa karıştırıcı bir faktör olarak değerlendirilmiştir (74). Gruber ve ark. yaptığı çalışmada özellikle SLE ve Sjögren hastalığının karakteristik otoantikoru olan anti-La ve idiyopatik enflamatuvar miyopatilerde karakteristik bir otoantikor olan anti-Jo-1 kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır, ancak hastalarda otoimmün bir hastalık belgelenmemiştir (76). Bu otoantikorların yüksek saptanması MIS-C'nin klasik otoimmün hastalıklarla bazı patofizyolojileri paylaşabileceğini düşündürmektedir.

ABD'de Satoh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 12 yaş ve üzeri 4754 katılımcı ANA pozitifliği açısından değerlendirilmiş ve toplam katılımcılardaki ANA prevalansı %13,8 olarak saptanmıştır (140). Sağlıklı çocuklarda ANA prevalansına dair sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte Sprerotto (141), Hilaro ve ark. (142) tarafından yapılan çalışmalarda sağlıklı çocuklarda ANA prevalansı sırasıyla %12,3 ve %12,6 olarak saptanmıştır. Artan kanıtlar, otoantikorların semptomatik otoimmün hastalığın başlangıcından birkaç yıl önce ortaya çıktığını göstermektedir; bu nedenle, ANA hastalığa giden yolda bir belirteç olabilir veya otoimmün hastalıklara karşı artan duyarlılığı işaret edebilir (143). Çalışmamızda MIS-C hastalarında, ANA altıncı haftada 34 hastada (%47,9); birinci yıl kontrollerinde 23 hastada (%48,9) pozitif saptanmıştır.

Lupus antikoagülanı genellikle belirli otoimmün durumlar, ilaçlar, enfeksiyonlar, gebelik, kanama bozuklukları ve malignitelerle ilişkilidir. LA'nın yetişkinlerde prevalansı yaklaşık %5 olmakla birlikte pediatrik grupta sınırlı çalışma bulunmaktadır (144). Kallanogowdar ve ark.nın uzamış PTT (parsiyel tromboplastin zamanı) tespit edilen 112 çocukta yaptığı bir çalışmada LA %21 hastada pozitif saptanmış, izlemde ise yalnızca %7,1 hastada LA pozitifliği sebat etmiştir (145). Burbelo ve ark. yaptığı bir çalışmada 54 MIS-C hastasının %59'unda LA pozitif saptanmış olup bu durumun hastaların IVIG almasına bağlı olduğu düşünülmüştür (146). Çalışmamızdaki MIS-C hastalarındaki antifosfolipid antikorlara bakıldığında lupus antikoagülanı altıncı haftada 6 hastada (%21,4); birinci yıl kontrollerinde 15 hastada (%44,1) pozitif saptanmıştır. Beta-2 glikoprotein 1 IgM altıncı haftada 5 hastada (%9,1); birinci yılda yalnızca 1 hastada (%2,7) pozitif saptanmıştır. Hiçbir hastada anti kardiyolipin IgM, anti kardiyolipin IgG ve beta-2 glikoprotein 1 IgG antikorlarında pozitif saptanmamıştır. Tüm hastalar IVIG tedavisi almış olduğundan otoantikor sonuçları bu durumdan etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Şiddetli akut hastalık sırasında tiroid hormonlarında çeşitli değişiklikler meydana gelir ve bu durum tiroid dışı hastalık sendromu (Non thyroidal illness syndrome-NTIS) olarak adlandırılır (147). COVID-19 salgını sırasında ve sonrasında da tiroid disfonksiyonu, NTIS ve otoimmün tiroid bozukluğu ile ilgili farklı çalışmalar bildirilmiştir (148,149). Herczeg ve ark. tarafından 452 pediatrik COVID-19 hastasında yapılan bir çalışmada %5,5 hastada anti tiroid peroksidaz (anti TPO), % 4,2 hastada anti tiroglobulin (anti TG), %1,7 hastada otoantikor pozitifliği olmaksızın TSH yüksekliği saptanmıştır (150). Tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan sağlıklı çocuklardaki anti TPO ve anti TG prevalanslarına bakıldığında ise Taubner ve ark. tarafından 841 sağlıklı bebek, çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada %3,3 hastada anti TPO antikor, %13,3 hastada anti TG antikor pozitif saptanmıştır (151). MIS-C hastalarının tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarının değerlendirildiği bir çalışmada %5,6 hastada anti TPO, %2,8 hastada anti-TG antikor pozitif saptanmıştır (152). Çalışmamızdaki MIS-C hastalarında tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında ise TSH altıncı haftada %9 hastada, birinci yılda %7,5 hastada anormal saptanmıştır. Serbest T4 altıncı haftada %29,9 hastada, birinci yılda %10 hastada yüksek saptanmıştır. Tiroid otoantikorlarından anti TPO antikor altıncı haftada 27 hastada

(%45,8); birinci yılda 1 hastada (%2,7) pozitif saptanmıştır. Anti Tiroglobulin antikor altıncı haftada 17 hastada (%30,9); birinci yıl kontrollerinde 2 hastada (%5) pozitif saptanmıştır. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki tiroid otoantikor pozitifliği belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Ancak hipotiroidi kliniği yalnızca bir hastada görülmüştür.

Bu çalışmalardan yola çıkarak bizim çalışmamızda da hastalar otoantikor pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. Taburculuk sonrası değerlendirilen 95 hastadan 60 hastada (%63,2) otoantikor pozitifliği, 29 hastada (%30,5) tiroid otoantikoru pozitifliği, 1 hastada (%1,1) hipotiroidi saptanmıştır. Hiçbir hastada anti-dsDNA pozitifliği saptanmamıştır. C3 altıncı hafta kontrollerinde yalnızca 3 hastada (%7,9) düşük saptanmış, izlemde tüm hastalarda normal aralıkta değerlendirilmiştir. ENA altıncı haftada 8 hastada (%12,5); birinci yıl kontrollerinde ise 5 hastada (%12,5) pozitif saptanmıştır. ANCA hiçbir hastada pozitif saptanmamıştır.

Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası MIS-C geçiren hastaların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, ANA, anti-dsDNA, ENA, C3, ANCA ve antifosfolipid antikorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

MIS-C ve Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarının tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, ANA, anti-dsDNA, ENA, C3, ANCA ve antifosfolipid antikorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Dikkat çekici olan diğer bir nokta da MIS-C hastalarında olduğu gibi literatür ile de uyumlu olarak Ağır COVID-19 Pnömoni hastalarında da ANA %61,5 hastada, lupus antikoagülanı %44,4 hastada pozitif saptanmıştır.

Çalışmamızda hem MIS-C grubunda hem de Ağır COVID-19 Pnömonisi grubunda otoantikor pozitifliği yüksek oranda saptansa da hastalardaki klinik yansıması belirgin olmamıştır.

Tedavi:

Pandeminin yeni başladığı dönemde MIS-C hastalarında standart tedavi için belirli bir algoritma olmadığından ötürü hastaların yönetimi zorlayıcı olmuştur. Ancak

MIS-C hastalığının KH ve akut miyokardite pek çok yönden benzemesinden ötürü ilk olguların bildirildiği dönemden itibaren IVIG ve steroid tedavileri en sık kullanılan tedaviler arasında olmuştur (61,122). Anakinra, sitokin fırtınası ile karakterize pek çok durumda kullanılmakta olup MIS-C hastalarında da pandeminin erken dönemlerinden itibaren anakinra tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (60,153). Pandeminin ilerleyen sürecinde NIH ve ACR tarafından MIS-C’de tedavi yaklaşımı oluşturulması yolunda kılavuzlar güncellenmiştir (97,112). ACR tarafından önerilen güncel kılavuzda hastaneye yatırılan MIS-C hastalarında 2 g/kg IVIG tedavisi ve 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi önerilmekte olup persistan ateş ve/veya devam eden belirgin organ hasarı olan refrakter hastalarda yüksek doz steroid, anakinra ve MAS özellikleri izlenmeyen hastalarda infliksimab tedavisi önerilmiştir (97).

Çeşitli derlemelerde IVIG tedavisinin hastaların %69-84’ünde, sistemik steroidlerin hastaların %49-64’ünde, anakinra tedavisi hastaların %7-13’ünde, tocilizumab tedavisinin hastaların %6-8’inde kullanıldığı bildirilmiştir (7,12,68,104). Bizim çalışmamızdaki tüm MIS-C hastalarına IVIG ve steroid tedavileri verilmiştir. Ortanca steroid kullanım süresi ise varyant tipi fark etmeksizin beş gün olmuştur. Standart tedavi kılavuzlarının olmadığı pandeminin erken döneminden itibaren tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş olmasına rağmen literatür ile karşılaştırıldığında IVIG ve steroid tedavisi oranlarımızın oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda %62,1 hastaya anakinra tedavisi, 5 hastaya (%3,8) tocilizumab tedavisi verilmiştir. Anakinra tedavisini kullanım süresi ortalanca beş gün, en çok tercih edilen doz ise 2x2 mg/kg/doz olacak şekilde verilmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda biyolojik ajan kullanım oranı oldukça yüksektir. Bu durum merkezimizde biyolojik ajan kullanımı için kriterlerin düşük tutulduğunu, referans merkezi olması nedeniyle daha ağır hastaların gelmiş olabileceğini ve ağır klinik seyir ön görülen hastalarda erken davranarak anakinra tedavisinin tercih edildiğini göstermektedir.

MIS-C’de antiplatelet ve antikoagülasyon tedavisine yönelik öneriler büyük ölçüde benzer pediatrik koşullardaki deneyimlere, özellikle KH ve akut miyokarditten elde edilen yeni verilere dayanmaktadır. Trombosit aktivasyonu, trombositoz, anormal koroner arter dinamikleri ve bu hastalığın karakteristiği olan endotel hasarı nedeniyle KH’de aspirin gibi antiplatelet ajanlar önerilmektedir (100). Buna göre, aktif kanama

veya önemli kanama riski olmayan tüm MIS-C hastalarında düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün) önerilmektedir. Aspirin, trombosit sayısının normale dönmesine ve tanıdan ≥ 4 hafta sonra normal koroner arterlerin doğrulanmasına kadar devam edilmelidir. Steroid ve aspirin alan MIS-C hastalarında gastrointestinal komplikasyonları önlemek için anti-asit tedavileri kullanılmalıdır (97). Bizim çalışmamızda ise antiplatelet ve antikoagülasyon tedavisine yönelik DMAH %93,2 hastaya, aspirin %75,8 hastaya verilmiştir.

Sitokin fırtınası ile karakterize durumlarda terapötik plazma değişimi diğer immün modülatör tedavilere ek olarak tercih edilebilir. Terapötik plazma değişimi MIS-C hastalığının tedavi kılavuzlarına girmemiş olsa da bir çok merkezde tedavi yöntemi olarak kullanılmış ve fayda görüldüğü raporlanmıştır (154–156). Terapötik plazma değişiminin, MIS-C ilişkili hiperenflamasyonda yararlı bir kurtarma tedavisi olduğu düşünülmektedir merkezimizde 30 hastaya (%22,7) terapötik plazma değişimi uygulanmıştır.

Mortalite:

MIS-C hastalığında ciddi bir sitokin fırtınası ve klinik seyir olmasına rağmen bildirilen mortalite oranı %1 ile %3 arasında değişmektedir (12,68,80,104). Türkiye’de Mart 2020 ile Nisan 2021 arasında MIS-C tanısı alıp YBÜ’de izlenen hastaların değerlendirildiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise mortalite %5 olarak saptanmıştır (70). Bizim çalışmamızda ise mortalite literatür ile benzer şekilde %2,3 (3 hasta) olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte ölümlerin tamamı Aralık 2021 öncesi grupta gerçekleşmiştir. Hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerde standart tedavi önerilerinin ve klinisyenlerin hastalığın seyri ve yönetimi konusunda yeterli deneyiminin olmamasının bu sonuçların ortaya çıkmasında etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Kaybedilen bir hastamız Mart 2020’de başlayan solunum şikâyetleri, döküntü ve mukozal tutulumunun ardından farklı bir merkezde Stevens-Johnson sendromu tanısı ile steroid ve IVIG tedavisi başlanmış, alınan SARS-CoV-2 PCR testi pozitif sonuçlanmış, solunumunun kötüleşmesi üzerine entübe olup ARDS gelişmesi üzerine ECMO tedavisi açısından merkezimize kabul edilmesi ardından merkezimizde Nisan

2020’de ağır COVID pnömonisi, Stevens-Johnson sendromu tanıları ile tocilizumab ve pulse steroid tedavisi uygulanmış ancak ARDS ve ECMO ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Hastaya o dönemde yapılan EKO’sunda koroner arter dilatasyonu da saptanmış olup geriye yönelik değerlendirildiğinde MIS-C tanısı konulmuştur. Kaybedilen ikinci hasta akut böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve dekompanse şok kliniği ile entübe olarak sevk ile kabul edilmiş, IVIG, steroid, anakinra ve terapötik plazma değişimi tedavileri ile destek tedavileri uygulanmış, yatışının 28. gününde solunum yetmezliği nedeni ile ECMO cihazına bağlanmış ancak aynı gün metabolik asidoz ve çoklu organ yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir. Kaybedilen üçüncü hasta ise altta yatan rabdomiyosarkom tanısı olup kemoterapi sonrası COVID-19 pnömonisi gelişmiş, takibinde uzamış ateş ile MIS-C kliniği olup yatışının 30. gününde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

Prognoz:

MIS-C'nin prognozu genellikle iyidir. Vakaların çoğunda hastalığın başlangıcından 1-4 hafta sonra enflamasyon ve ilgili semptomlarda düzelme görülür (157). Ancak yine de MIS-C görece yeni bir hastalık olmasından ötürü hastaların uzun dönem komorbidite ve prognozlarının takibi önemlidir.

Bizim çalışmamızda değerlendirilen 132 MIS-C hastasının, altıncı hafta ve birinci yıldaki takiplerinde hem enflematuvar belirteçlerinde hem de sistem tutulumunda belirgin iyileşme gözlemlenmiştir. Hastaların 129’u (%97,7) klinik remisyona ulaşmış ve taburcu edilmiştir. Hastalar taburculuk sonrası sekel gelişimi açısından izleme alınmış; anormal EKO bulgularının olması, nörolojik şikâyetlerinin olması, okul başarısında azalma, kliniğe yansıyan otoantikor pozitifliği olması ve hipotiroidi gibi durumlar sekel olarak kabul edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında taburculuk sonrası izlemde birinci yıl sonunda değerlendirilen 95 hastanın 49’unda (%51,6) sekel saptanmıştır.

Taburculuk sonrası kardiyak izlem:

MIS-C akut dönemde önemli kardiyovasküler morbidite ile ilişkilidir. MIS-C'nin uzun dönem kardiyak komplikasyonları hakkındaki bilgi hala gelişmekte olup

taburculuk sonrası takip, çoğu hastada kardiyak anormalliklerin hızla düzeldiğini göstermekle birlikte hastaların küçük bir kısmında kalıcı kardiyak sekeller vardır (158).

Bazı MIS-C hastalarının koroner arter bulgularında taburcu olduktan sonra ilerleme görülebilir ve bu da olası uzun vadeli komplikasyonlara işaret eder (99).

Penner ve ark.nın 46 MIS-C hastasını değerlendirdiği çalışmada taburculuk sonrası altıncı ay kontrollerinde sistolik fonksiyonlar, troponin ve BNP tüm hastalarda normal iken %96 hastada EKO bulguları normal saptanmış, iki hastada (%4) koroner arter anormalliği sebat etmiştir (159). Yasuhara ve ark. tarafından yapılan 11 çalışmanın dahil edildiği 547 MIS-C hastasının değerlendirildiği meta-analizde başlangıçta %46,8 hastada sol ventrikül disfonksiyonu tespit edilmiş; üçüncü ay izleminde sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı %1,7, altıncı ay izleminde %2,1 olarak saptanmıştır (160). Bu meta-analizde başlangıçta koroner arter anormalliği %23,7 hastada görülürken, üçüncü ay izleminde %4,7, altıncı ay izleminde %5,2 hastada; başlangıçta %56,6 hastada mitral yetmezlik saptanırken, üçüncü ay izleminde %7,5 hastada; başlangıçta perikardiyal efüzyon %32,1 hastada saptanırken, altıncı ayda %2,5 hastada saptanmıştır. Başlangıç ortalama ejeksiyon fraksiyonu %54 iken izlemde üçüncü ayda %65,6, altıncı ayda %61,6'ya yükselmiştir. Davies ve ark. MIS-C'li 68 hastanın bir yıllık sonuçlarını bildirmiş ve hastaneye yatışta sistolik disfonksiyonu olan 39 hastanın üç aylık izlemde; koroner arter anevrizması olan 19 hastanın bir yıllık izlemde tamamının iyileştiğini göstermiştir (161). De Wolf ve ark. 36 MIS-C hastasının dahil edildiği çok merkezli prospektif çalışmada hastaların geç dönem kardiyak bulgularını değerlendirmiş, bu çalışmada sistolik disfonksiyon, koroner arter anormallikleri ve perikardiyal efüzyonun tüm hastalarda tamamen gerilemiş olduğu görülmüştür (158). Bahsedilen bu çalışmalara göre orta dönem kardiyak fonksiyonların büyük ölçüde güven verici olduğu söylenebilir. ACR (American College of Rheumatology) klinik rehberine göre, IVIG ve/veya kortikosteroid tedavisinin birinci basamak tedavi olarak tercih edilmesi, MIS-C'nin akut döneminden sonra sol ventrikül disfonksiyonunun iyileştirilmesine ve koroner anormalliklerden kurtulmasında etkilidir (97). Taddio ve ark. ise erken anakinra tedavisinin, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak MIS-C hastalarında kardiyak sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir (162).

Bizim çalışmamızda ise taburculuk sonrası izlemde kardiyak tutulum açısından altıncı hafta kontrollerine bakıldığında sistolik fonksiyonlarda azalma ve perikardiyal efüzyon yalnızca 2 hastada (%1,8) devam etmiştir. Birinci yıl kontrollerinde hiçbir hastada anormal sistolik fonksiyonlar ve perikardiyal efüzyon saptanmamıştır. Koroner arter tutulumu olan 4 hastanın hepsinin altıncı hafta EKO kontrollerinde tutulumun gerilemiş olduğu görülmüştür. Birinci yıl kontrollerine bakıldığında hastaların anormal EKO bulgularında %69,2; kardiyak kapak tutulumunda %67,4 düzelme saptanmıştır. Toplamda 69 hastaya EKO yapılmış, 20 hastada (%29) anormal bulgular olarak yalnızca kardiyak kapak tutulumlarının devam ettiği tespit edilmiştir. Kapak tutulumlarına bakıldığında birinci yılda 11 hastada (%15,9) mitral yetmezlik, 10 hastada (%14,5) triküspit yetmezliği, 5 hastada (%7,4) aort yetmezliği, 1 hastada (%1,4) pulmoner yetmezlik ve 1 hastada (%1,4) mitral valv prolapsusu saptanmıştır. Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarında Aralık 2021 sonrası hastalara kıyasla daha yüksek oranda anormal EKO bulguları (%30,8- %22,2) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmakla birlikte, Omicron varyantının hakim olmasıyla MIS-C hastalarının kardiyak açıdan daha hafif seyrettiği söylenebilir.

Taburculuk sonrası nörolojik izlem:

Penner ve ark. yaptığı 6 aylık takip çalışmasında MIS-C hastalarının önemli bir kısmında duygusal zorluk, egzersiz intoleransı ve nörolojik işlevlerde hafif bozulma saptanmıştır. Penner ve ark. altıncı haftada %52 hastada, altıncı ayda %39 hastada anormal nörolojik muayene bulguları gözlemiş olup en sık görülen nörolojik bulgular proksimal miyopati, kas güçsüzlüğü, anormal postür, anormal göz hareketler, hiperrefleksi ve hiporefleksi olarak rapor etmişlerdir. Yine bu çalışmada altıncı hafta takiplerinde %26 hastada, altıncı ay takiplerinde %15 hastada duygusal değişiklik bildirilmiştir (159). Rollins ve ark. tarafından 64 MIS-C hastası ve 44 kontrolün (varsa MIS-C hastalarının kardeşleri) dahil edildiği, MIS-C hastalarının uzun dönem nörolojik ve psikiyatrik sonuçlarının değerlendirilmiş olduğu çalışmada genel bilişsel yeteneği ve çalışma belleğini değerlendirme amacıyla WISC-R testi; yürütme işlevinin davranışsal derecelendirilmesi için BRIEF testi (Behavior Rating Inventory of Executive Function); pediatrik yaşam kalitesi değerlendirme amacıyla PedsQL testi (Pediatric Quality of Life Inventory) kullanılmış olup; MIS-C grubunda anormal nörolojik

muayene bulguları (%25), hastaneye yatış sonrası DEHB (%4,6), anksiyete (%9,3) veya depresyon (%4,6) tanıları kontrol grubundakilere göre daha sık anormal olarak saptanmıştır (84). Enner ve ark. tarafından 47 MIS-C hastasının dahil edildiği anket çalışmasında altı aylık takipte %50 hastada nörolojik semptomlar, %57 hastada psikiyatrik semptomlar, %42 hastada uyku bozukluğu saptanmıştır (163). Otten ve ark. tarafından YBÜ ünitesinde yatış öyküsü olan 49 MIS-C'li hastanın değerlendirildiği çalışmada ise %59 hastada dikkat ve planlamada nispeten daha kötü performanslar, daha düşük yaşam kalitesi puanları, artan yorgunluk ve %33,3 hastada TTSB (Travma Sonrası Stres Bozukluğu) riskinin arttığı saptanmıştır (164).

Bizim çalışmamızda taburculuk sonrası nörolojik sekel açısından altıncı haftada 130 hasta değerlendirilmiş ve 19 hastada (%14,6) nörolojik şikayetlerin olduğu; birinci yılda ise değerlendirilen 94 hastadan 13'ünde (%13,7) nörolojik şikayetler olduğu görülmüştür. Birinci yıl sonunda nörolojik şikayetlerde %75,9 iyileşme saptanmıştır. Literatür ile kıyasla çalışmamızdaki nörolojik sekel oranı daha düşük oranda saptanmıştır. Bu farkın nedeni çalışmamızda nörolojik sekelere yorgunluk kriterinin eklenmemiş olması olabilir. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da taburculuk sonrası herhangi bir dönemde nörolojik şikayetleri/bulguları olan hastalar kontrole çağırılıp gelişim ve bilişsel fonksiyonlar açısından Denver, EGE ve WISC-R testi ile değerlendirilmiştir. Denver ve EGE testleri ile değerlendirilen <6 yaş hastaların %37,5'inde; WISC-R ile değerlendirilen >6 yaş hastaların %50'sinde anormal bulgular saptanmıştır. Hastaların ortalama zihisel beceri puanı $100,33 \pm 14,17$ olarak değerlendirilmiştir. Bilişsel fonksiyonların değerlendirildiği bu analizlerin sonuçları literatür ile benzer olarak sonuçlanmıştır. Ek olarak çalışmamızda okul başarısı da sorgulanmış olup birinci yıl kontrollerinde 37 hasta (%32,5) okul başarısında azalma olduğunu iletmıştır. Ancak bu durum hasta ve ebeveynin subjektif bir yorumu olabilir. Aralık 2021 öncesi hastalarda Aralık 2021 sonrası hastalara kıyasla daha yüksek oranda nörolojik şikayetler (%14,9- %10,7) ve okul başarısında düşme (%34,1- %28,1) saptanmıştır. Bu durum Aralık 2021 öncesinde şok ile başvuran ve YBÜ ünitesinde izlenen hastaların oranının daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Bu değerlendirmedeki kısıtlılığımız hastaların premorbid olarak performanslarını bilmememizdir.

Taburculuk sonrası yeni gelişen hastalıklar

Çalışmamızda taburculuk sonrası kontrollerde değerlendirilen 110 hastadan 24'üne (%21,8) ise yeni hastalık tanısı konulmuş olup bu sebeple poliklinik izlemine alınmıştır. Bu hastalıklar arasında hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, hiperglisemi, prediyabet, sekonder adrenal yetmezlik, hipotiroidi, tekrarlayan baş ağrısı, kronik hastalık miyopatisi, oküler myasteni, polinöropati, sakroileit, anjiyoödem, katarakt, hipogamaglobinemi, immün yetmezlik, alopesi areata ve telogen effluvium bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında bir çok çalışmada MIS-C hastalarının uzun dönem takiplerinde obezite, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hiperglisemi gibi sebeplerle takibe alındığı bildirilmiştir (165,166). Bu durum fiziksel aktivite eksikliğinden, anksiyete, depresif semptomlar, duygusal sorunların varlığı ve bunların yol açtığı beslenme bozuklarından kaynaklanıyor olabilir. Birkaç vaka raporunda MIS-C hastalarında saç kaybı bildirilmiştir (167–169), bu durumun anksiyete ve stres ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak yukarıda sıraladığımız yeni gelişen hastalıkların COVID-19 ile nedensel ilişkileri konusunda yorum yapamamaktayız. Hipogamaglobulinemi ve immün yetmezlik tanısı alan hastalar, daha önce var olabilecek, genetik nedenler için taranmak üzere Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'na gönderilmişlerdir.

Literatürde daha önce yalnızca bir MIS-C hastasında oküler myasteni bildirilmiştir (170). Her iki hastada da anti asetilkolin reseptör antikoru (anti-AChR Ab) pozitif saptanmış olup, pridostigmin tedavisi uygulanmıştır. Hastamızda tedavi sonrasında bulgular gerilemiş olmakla birlikte otoantikor pozitifliği devam etmiştir. Bu durum MIS-C hastalığında meydana gelen abartılı interferon yanıtı sonucu oluşmuş olabilir. Bu ve başka uzun dönem sekellerin birinci yıldan sonra ortaya çıkıp çıkmayacağı bilinmemesinden ötürü MIS-C hastalarında multidisipliner takip oldukça önemlidir.

6. SONUÇLAR

1. Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom (MIS-C), geçirilen SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra gelişen, multi organ tutulumu ve enflamatuvar belirteçlerde belirgin yükselmenin görüldüğü, sıklıkla şok ve gastrointestinal sistem bulgularının ön planda olduğu hayatı tehdit eden bir durumdur. Tanısı SARS-CoV-2 enfeksiyonun gösterilmesiyle konulmaktadır.
2. Çalışmada COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendromu (MIS-C) tanısı almış olan hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, ekokardiyografi ve diğer görüntüleme sonuçları, aldıkları tedaviler ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. MIS-C hastaları varyant ayrımı yapabilmek adına Aralık 2021 öncesi ve Aralık 2021 sonrası olarak gruplandırılmış ve MIS-C hastalığının ve Ağır COVID-19 pnömonisi hastalığının karşılaştırılması hedeflenmiştir.
3. MIS-C hastaları başvuru anındaki klinik fenotiplerine göre ayrıldığında, şok kliniği ile gelen 43 hasta (%32,6), KH fenotipi ile gelen 36 hasta (%27,3), KH benzeri fenotipi ile gelen 89 hasta (%67,4) saptanmıştır. Tanı anında ortalama yaş MIS-C hastalarında 8,2 yıl, Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında 9,9 yıl olarak saptanmıştır.
4. MIS-C hastalarında ek sık semptom %100 ile ateş olup ardından %72,7 ile konjonktivit görülmüştür. Organ tutulumlarına bakıldığında %84,8 ile gastrointestinal sistem en sık tutulan organ olarak öne çıkmıştır. GİS tutulumu ardından en sık %67,2 ile kardiyak tutulum görülmüştür. Nörolojik tutulum %31,1 hastada saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumludur.
5. MIS-C'de tam kan sayımında lenfopeni ve trombositopeni görülürken, enflamatuvar belirteçlere bakıldığında CRP, ESH, ferritin ve IL-6'daki yükseklikler dikkat çekmiştir. Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarında, Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarına kıyasla CRP daha yüksek

saptanmıştır. MIS-C hastalarında ortalanca CRP değeri 18,5 mg/dL iken, Ağır COVID-19 hastalarında bu değer 5,8 mg/dL olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

6. MIS-C hastalarında başvuru anında BNP %60,6, troponin %54,5 hastada yüksek saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumludur.
7. Aralık 2021 öncesi MIS-C hastalarda hipotansiyon ve inotrop tedavisi gereksinimi oranı (%45,9- %38,8) iken, Aralık 2021 sonrası MIS-C hastalarda bu oran (%29,4- %17,6) olarak görülmüş olup iyi yönde belirgin fark saptanmıştır. Bu durumun ilerleyen pandemi sürecinde MIS-C'nin klinik seyrinin hafiflediğinin kanıtlarından biridir.
8. MIS-C hastalarında en sık görülen anormal EKO bulguları mitral yetmezlik, sistolik fonksiyonlarda azalma ve perikardiyal efüzyon olarak saptanmıştır. Toplamda yalnızca dört hastada (%3) koroner arter tutulumu saptanmış olup hepsi Aralık 2021 öncesi MIS-C grubunda olan hastalardır.
9. Ağır COVID-19 Pnömonisi hastalarında anormal EKO bulguları %33,3 hastada saptanmış olup MIS-C hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır.
10. üm MIS-C hastalarına steroid tedavisi verilmiş, ortalama steroid kullanım süresi varyant tipi fark etmeksizin 5 gün olarak saptanmıştır.
11. MIS-C hastalarında immünmodülatör olarak %62,1 hastaya anakinra, %3,8 hastaya tocilizumab tedavisi verilmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda biyolojik ajan kullanım oranı oldukça yüksektir. Bu durum merkezimizde biyolojik ajan kullanımı için kriterlerin düşük tutulduğunu, referans merkezi olması nedeniyle daha ağır hastaların gelmiş olabileceğini göstermektedir.
12. Mortalite literatür ile benzer şekilde %2,3 (3 hasta) olarak saptanmıştır

13. Taburculuk sonrası kontrollerde MIS-C hastalarında, ANA altıncı haftada 34 hastada (%47,9); birinci yıl kontrollerinde 23 hastada (%48,9) pozitif saptanmıştır.
14. Hem MIS-C grubunda (%63,2) hem de Ağır COVID-19 Pnömonisi grubunda (%61,5) otoantikor pozitifliği yüksek oranda saptansa da hastalardaki klinik yansıması belirgin olmamıştır.
15. MIS-C hastalarındaki tiroid otoantikor pozitifliği altıncı haftada %30,5 saptanmış olup literatürle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Ancak hipotiroidi kliniği yalnızca bir hastada görülmüştür.
16. Taburculuk sonrası izlemde MIS-C hastalarının birinci yıl EKO değerlendirmelerine bakıldığında tanı anında anormal EKO bulguları olan hastaların bulguları altıncı haftada %60,3; birinci yılda %69,2 düzelmiştir. Birinci yıl kontrollerinde kapak tutulumu dışında kardiyak sekel saptanmamıştır. En sık saptanan kapak bulgusu ise mitral yetmezlik (%15,9) olmuştur. İzlemde Omicron varyantının hakim olduğu dönemdeki hastaların kardiyak bulguları daha hafif seyretmiştir.
17. Taburculuk sonrası izlemde nörolojik şikayetler altıncı haftada %14,6 hastada; birinci yılda %13,8 hastada saptanmıştır. Literatüre kıyasla daha düşük oranda nörolojik sekel saptanması, çalışmamızdaki nörolojik sekellere yorgunluk kriterinin eklenmemiş olması olabilir.
18. Gelişim ve bilişsel fonksiyonlar açısından DGTT ve EGE testleri ile değerlendirilen <6 yaş hastaların %37,5'inde; WISC-R ile değerlendirilen >6 yaş hastaların %50'sinde anormal bulgular saptanmıştır. Anormal bulgular saptanan hastalar bulgularına yönelik özel eğitim ve dil konuşma terapisine yönlendirilmiştir.
19. Aralık 2021 öncesi hastalarda Aralık 2021 sonrası hastalara kıyasla daha yüksek oranda nörolojik şikayetler (%14,9- %10,7) ve okul başarısında düşme (%34,1- %28,1) saptanmıştır. Bu değerlendirmedeki kısıtlılığımız hastaların premorbid olarak performanslarını bilmememizdir.

20. Taburculuk sonrası kontrollerde 24 hasta (%21,8), yeni hastalık tanısı almış olup ilgili bilim dallarında izlem ve araştırma için yönlendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, hiperglisemi, sekonder adrenal yetmezlik, hipotiroidi, tekrarlayan baş ağrısı, oküler myasteni, kritik hastalık miyopatisi, hipogamaglobulinemi, immün yetmezlik, alopesi areata ve telogen effluvium bulunmaktadır. Ancak yeni gelişen bu hastalıkların COVID-19 ve MIS-C ile nedensel ilişkileri konusunda yorum yapamamaktayız.

7. KAYNAKÇA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, vd. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 Şubat 2020;382(8):727-33.
2. Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, Argentiero A, Neglia C, Fainardi V, vd. Coronavirus infections in children: from SARS and MERS to COVID-19, a narrative review of epidemiological and clinical features. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2020;91(3):e2020032.
3. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [İnternet]. [a.yer 04 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet Lond Engl*. 23 Mayıs 2020;395(10237):1607-8.
5. Otur Yener G, Paç Kısaarslan A, Ulu K, Atalay E, Haşlak F, Özdel S, vd. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int*. Mayıs 2022;42(5):879-89.
6. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, vd. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. Ağustos 2020;146(2):e20201711.
7. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. Temmuz 2021;180(7):2019-34.
8. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 04 Ocak 2024]. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS). Erişim adresi: https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp_cstecdc/index.html
9. Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Alsubhi RS, Alghamdi SH. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World J Pediatr WJP*. Şubat 2022;18(2):83-90.
10. Izquierdo G, Cofré F, Poli C, Delpiano L, Conca N, Verdugo P, vd. [Recommendations for the suspected diagnosis and management of Multisystemic Inflammatory Syndrome (MIS-C) in the context of a SARS-CoV-2 pandemic. April 2021]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. Haziran 2021;38(3):370-80.

11. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(1):1-10.
12. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, vd. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(4):338-49.
13. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. Ocak 2022;94(1):54-62.
14. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 20 Aralık 2021;10(12):3592.
15. Coerdts KM, Khachemoune A. Corona viruses: reaching far beyond the common cold. *Afr Health Sci*. Mart 2021;21(1):207-13.
16. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen KY. Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis. *Viruses*. 24 Ağustos 2020;2(8):1804-20.
17. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, vd. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. Aralık 2020;96(1142):753-8.
18. Holmes KV. CORONAVIRUSES (CORONAVIRIDAE). *Encycl Virol*. 1999;291-8.
19. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*. Mart 2021;61(3):180-202.
20. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 09 Haziran 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
21. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, vd. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 11 Şubat 2020;2020.02.07.937862.
22. Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, vd. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. Şubat 2020;25(6):2000094.

23. GÜNER AE, SÜRMELİ A, KURAL K, ŞAHİN E, ALKAN P, KOCAYİĞİT E, vd. First known COVID-19 case and contact tracing efforts in İstanbul, Turkey. *Turk J Med Sci.* 30 Ağustos 2021;51(4):1653-8.
24. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules.* 06 Temmuz 2021;11(7):993.
25. Arabi M, Al-Najjar Y, Mhaimeed N, Salameh MA, Paul P, AlAnni J, vd. Severity of the Omicron SARS-CoV-2 variant compared with the previous lineages: A systematic review. *J Cell Mol Med.* Haziran 2023;27(11):1443-64.
26. Zaidi AK, Singh RB. Chapter Two - Epidemiology of COVID-19. İçinde: Zaidi AK, editör. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [İnternet]. Academic Press; 2024 [a.yer 09 Haziran 2024]. s. 25-38. (Immunobiology of COVID-19; c. 202). Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877117323001758>
27. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 29 Ocak 2021;13(2):202.
28. datadot [İnternet]. [a.yer 10 Haziran 2024]. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. Erişim adresi: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
29. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, vd. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 19 Haziran 2020;69(24):759-65.
30. Arora A. UNICEF DATA. 2021 [a.yer 10 Haziran 2024]. COVID-19 confirmed cases and deaths. Erişim adresi: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>
31. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, vd. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 Nisan 2020;181(2):271-280.e8.
32. Kirk NM, Liang Y, Ly H. Pathogenesis and virulence of coronavirus disease: Comparative pathology of animal models for COVID-19. *Virulence.* Aralık 2024;15(1):2316438.
33. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* Temmuz 2020;108(1):17-41.

34. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, vd. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. Temmuz 2020;75(7):1564-81.
35. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, vd. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 09 Temmuz 2020;383(2):120-8.
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 Şubat 2020;395(10223):497-506.
37. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, vd. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 01 Nisan 2021;49(4):598-622.
38. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. Mayıs 2020;119(5):982-9.
39. Laçinel Gürlevik S, Günbey C, Ozsurekci Y, Oygur PD, Kesici S, Gocmen R, vd. Neurologic manifestations in children with COVID-19 from a tertiary center in Turkey and literature review. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. Mart 2022;37:139-54.
40. Simpson M, Collins C, Nash DB, Panesar LE, Oster ME. Coronavirus Disease 2019 Infection in Children with Pre-Existing Heart Disease. *J Pediatr*. Aralık 2020;227:302-307.e2.
41. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, vd. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics*. 01 Nisan 2022;149(4):e2021055765.
42. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. Ocak 2022;53(1):1-8.
43. Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 01 Şubat 2022;41(2):e36-45.
44. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 16 Şubat 2021;106(5):440-8.
45. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol JACR*. Haziran 2020;17(6):701-9.

46. Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, Gutierrez MJ, Sharma K, Linguraru MG. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. Ocak 2021;56(1):252-63.
47. Ramirez-Suarez KI, Miranda-Schaeubinger M, Rapp JB, Sodhi KS, Saul D, Andronikou S. Publication timeline of chest imaging reporting in children with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review spanning 2020. *Pediatr Radiol*. Eylül 2022;52(10):1998-2008.
48. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [a.yer 12 Haziran 2024]. COVID-19 and Your Health. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>
49. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):7-12.
50. Espejo AP, Akgun Y, Al Mana AF, Tjendra Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, vd. Review of Current Advances in Serologic Testing for COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 05 Ağustos 2020;154(3):293-304.
51. Ozsurekci Y, Oygur PD, Gürlevik SL, Kesici S, Ozen S, Kurt Sukur ED, vd. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. Kasım 2021;36(11):3771-6.
52. Ozsurekci Y, Aykac K, Demir OO, Ilbay S, Kesici S, Karakaya J, vd. Methylprednisolone use in children with severe pneumonia caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2023;65(1):e15603.
53. datadot [Internet]. [a.yer 21 Haziran 2024]. COVID-19 vaccines | WHO COVID-19 dashboard. Erişim adresi: <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines>
54. Inagaki K, Hobbs CV. COVID-19: A Pediatric Update in Epidemiology, Management, Prevention, and Long-term Effects. *Pediatr Rev*. 01 Mayıs 2023;44(5):243-54.
55. Birliği TT. Türk Tabipleri Birliği. [a.yer 24 Haziran 2024]. Çocuklarda COVID-19 ve Aşılama. Erişim adresi: https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=b5d0b924-1ae3-11ec-a713-03508ac53bd6
56. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, vd. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 19 Mayıs 2022;386(20):1899-909.
57. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Orzel AO, vd. BNT162b2 mRNA Vaccination Against Coronavirus Disease 2019 is Associated With a Decreased Likelihood of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Aged 5-18 Years-United States, July 2021 - April 2022.

- Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 08 Şubat 2023;76(3):e90-100.
58. UNICEF DATA [Internet]. [a.yer 21 Haziran 2024]. Child mortality and COVID-19. Erişim adresi: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/covid-19/>
 59. Jm P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. Mayıs 2022 [a.yer 23 Haziran 2024];22(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35314921/>
 60. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, vd. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 21 Temmuz 2020;324(3):259-69.
 61. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, vd. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 23 Temmuz 2020;383(4):334-46.
 62. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, vd. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. N Engl J Med. 23 Temmuz 2020;383(4):347-58.
 63. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, vd. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. JAMA Netw Open. 01 Haziran 2021;4(6):e2116420.
 64. Buonsenso D, Perramon A, Català M, Torres JP, Camacho-Moreno G, Rojas-Solano M, vd. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Western Countries? Decreasing Incidence as the Pandemic Progresses?: An Observational Multicenter International Cross-sectional Study. Pediatr Infect Dis J. 01 Aralık 2022;41(12):989-93.
 65. Castaldo P, d'Alanno G, Biserni GB, Moratti M, Conti F, Fabi M, vd. Exploring Factors Influencing Changes in Incidence and Severity of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Pathog Basel Switz. 30 Temmuz 2023;12(8):997.
 66. La Torre F, Taddio A, Conti C, Cattalini M. Multi-Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in 2023: Is It Time to Forget about It? Child Basel Switz. 31 Mayıs 2023;10(6):980.
 67. Lin J, Harahsheh AS, Raghuveer G, Jain S, Choueiter NF, Garrido-Garcia LM, vd. Emerging Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in Children. Can J Cardiol. Haziran 2023;39(6):793-802.
 68. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents-a Live Systematic Review and Meta-analysis. Curr

Pediatr Rep. 2022;10(2):19-30.

69. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, vd. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). BMC Pediatr. 18 Kasım 2021;21(1):516.
70. Sık G, Inamlık A, Akçay N, Kesici S, Aygun F, Kendirli T, vd. Mortality risk factors among critically ill children with MIS-C in PICUs: a multicenter study. Pediatr Res. Ağustos 2023;94(2):730-7.
71. Kenney PO, Chang AJ, Krabill L, Hicar MD. Decreased Clinical Severity of Pediatric Acute COVID-19 and MIS-C and Increase of Incidental Cases during the Omicron Wave in Comparison to the Delta Wave. Viruses. 07 Ocak 2023;15(1):180.
72. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. Front Pediatr. 16 Aralık 2020;8:626182.
73. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. Front Immunol. 2022;13:941009.
74. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C, vd. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. Nat Med. Mayıs 2022;28(5):1050-62.
75. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, vd. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. Sci Immunol. 02 Mart 2021;6(57):eabf7570.
76. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, vd. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Cell. 12 Kasım 2020;183(4):982-995.e14.
77. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. Nat Rev Rheumatol. Şubat 2021;17(2):75-6.
78. Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, Fadle N, Kheiroddin P, Regitz E, vd. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Rheumatol. Mayıs 2022;4(5):e329-37.
79. Ricke DO. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. Front Immunol. 2021;12:640093.

80. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 01 Ocak 2022;41(1):e6-9.
81. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Mart 2022;111(3):467-72.
82. Boybeyi-Turer O, Ozsurekci Y, Gurlevik SL, Oygar PD, Soyer T, Tanyel FC. Management of acute abdomen during the active disease course of COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *Surg Today*. Eylül 2022;52(9):1313-9.
83. Clark BC, Sanchez-de-Toledo J, Bautista-Rodriguez C, Choueiter N, Lara D, Kang H, vd. Cardiac Abnormalities Seen in Pediatric Patients During the SARS-CoV2 Pandemic: An International Experience. *J Am Heart Assoc*. 03 Kasım 2020;9(21):e018007.
84. Rollins CK, Calderon J, Wypij D, Taylor AM, Davalji Kanjiker TS, Rohde JS, vd. Neurological and Psychological Sequelae Associated With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Netw Open*. 03 Temmuz 2023;6(7):e2324369.
85. Sm B, L S, P C, Ar D, C D, A G, vd. Neurological Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Clinical, Electroencephalographic and Magnetic Resonance Imaging Peculiarities and Therapeutic Implications. An Italian Single-Center Experience. *Front Pediatr* [Internet]. 08 Aralık 2022 [a.yer 29 Haziran 2024];10. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36034550/>
86. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, vd. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 01 Mayıs 2021;78(5):536-47.
87. Tripathi AK, Pilania RK, Bhatt GC, Atlani M, Kumar A, Malik S. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. Şubat 2023;38(2):357-70.
88. Lipton M, Mahajan R, Kavanagh C, Shen C, Batal I, Dogra S, vd. AKI in COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Kidney360*. 29 Nisan 2021;2(4):611-8.
89. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol*. Şubat 2021;216(2):507-17.

90. Mavrogeni SI, Kolovou G, Tsirimpis V, Kafetzis D, Tsolas G, Fotis L. The importance of heart and brain imaging in children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Rheumatol Int*. Haziran 2021;41(6):1037-44.
91. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, vd. Atrioventricular Block in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics*. Kasım 2020;146(5):e2020009704.
92. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, vd. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 20 Temmuz 2021;22(8):896-903.
93. Friedman KG, Harrild DM, Newburger JW. Cardiac Dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Call to Action. *J Am Coll Cardiol*. 27 Ekim 2020;76(17):1962-4.
94. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, vd. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol*. Şubat 2021;51(2):231-8.
95. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, vd. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. Ocak 2021;298(1):E1-10.
96. World Health Organization (WHO) [Internet]. [a.yer 28 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int>
97. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, vd. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. Nisan 2022;74(4):e1-20.
98. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, vd. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. Eylül 2020;224:24-9.
99. Lee PI, Hsueh PR. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder following COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. Nisan 2023;56(2):236-45.
100. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, vd. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 25 Nisan 2017;135(17):e927-99.

101. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 17 Kasım 2009;54(21):1911-20.
102. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, vd. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. Aralık 2021;17(12):731-48.
103. Lei WT, Chang LS, Zeng BY, Tu YK, Uehara R, Matsuoka YJ, vd. Pharmacologic interventions for Kawasaki disease in children: A network meta-analysis of 56 randomized controlled trials. *EBioMedicine*. Nisan 2022;78:103946.
104. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, vd. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 16 Mart 2021;325(11):1074-87.
105. Reiff DD, Mannion ML, Samuy N, Scalici P, Cron RQ. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatr Rheumatol Online J*. 24 Şubat 2021;19(1):21.
106. Hernández-García M, Roldan-Berengue E, Guitart C, Girona-Alarcón M, Argüello G, Pino R, vd. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and sepsis differentiation by a clinical and analytical score: MISSEP score. *Eur J Pediatr*. Kasım 2023;182(11):5109-18.
107. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, vd. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 01 Nisan 2022;41(4):315-23.
108. Kumar D, Rostad CA, Jaggi P, Villacis Nunez DS, Prince C, Lu A, vd. Distinguishing immune activation and inflammatory signatures of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) versus hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *J Allergy Clin Immunol*. Mayıs 2022;149(5):1592-1606.e16.
109. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, vd. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 02 Mart 2021;325(9):855-64.
110. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, vd. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr*. Mayıs 2021;180(5):1581-91.

111. A A, E O, M A, J A, Ls S, Tp V, vd. Vasoplegic Shock Represents a Dominant Hemodynamic Profile of Multisystem Inflammatory Syndrome Following COVID-19 in Children and Adolescents. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* [Internet]. 06 Ocak 2022 [a.yer 19 Eylül 2024];23(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35357347/>
112. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 [a.yer 19 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
113. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for normality and measures of skewness and kurtosis: Their place in research reporting. *Educ Psychol Meas.* 1990;50(4):717-29.
114. Ghazizadeh Esslami G, Mamishi S, Pourakbari B, Mahmoudi S. Systematic review and meta-analysis on the serological, immunological, and cardiac parameters of the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* Temmuz 2023;95(7):e28927.
115. Channon-Wells S, Vito O, McArdle AJ, Seaby EG, Patel H, Shah P, vd. Immunoglobulin, glucocorticoid, or combination therapy for multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity-weighted cohort study. *Lancet Rheumatol.* Nisan 2023;5(4):e184-99.
116. Suárez-Fariñas M, Tokuyama M, Wei G, Huang R, Livanos A, Jha D, vd. Intestinal Inflammation Modulates the Expression of ACE2 and TMPRSS2 and Potentially Overlaps With the Pathogenesis of SARS-CoV-2-related Disease. *Gastroenterology.* Ocak 2021;160(1):287-301.e20.
117. Kalın S, Sözeri B. Radiological findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Br J Radiol.* 01 Ağustos 2022;95(1136):20220101.
118. Uka A, Bressieux-Deguelldre S, Buettcher M, Kottanattu L, Plebani M, Niederer-Loher A, vd. Cardiac involvement in children with paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): data from a prospective nationwide surveillance study. *Swiss Med Wkly.* 13 Ekim 2023;153:40092.
119. Ghodsi AR, Malek A, Siroosbakht S, Aminian A, Dormanesh B, Azarfar A, vd. Cardiac Outcome of Children With SARS-CoV-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome. *Indian Pediatr.* 15 Mayıs 2023;60(5):381-4.
120. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, vd. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 05 Ocak 2021;143(1):21-32.

121. J T, C P, A C, F B, J F, F A, vd. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* [Internet]. 06 Mart 2020 [a.yer 03 Eylül 2024];369. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493739/>
122. M A, S A, A M, S Z, J M, K C, vd. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* [Internet]. Eylül 2020 [a.yer 03 Eylül 2024];26. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32923992/>
123. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, vd. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol.* 01 Mayıs 2021;78(5):536-47.
124. Mihai CM, Chisnoiu T, Cambrea CS, Frecus CE, Mihai L, Balasa AL, vd. Neurological manifestations found in children with multisystem inflammatory syndrome. *Exp Ther Med.* Nisan 2022;23(4):261.
125. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses.* 19 Ağustos 2019;11(8):762.
126. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 - A systematic review of the literature. *J Autoimmun.* Şubat 2021;117:102592.
127. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, vd. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* Kasım 2020;114:102506.
128. Aly HH, Fouda EM, Kotby AA, Magdy SM, Rezk AR, Nasef MWA. COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting With New-Onset Type 1 Diabetes in Severe Ketoacidosis: A Case Series. *Diabetes Care.* 01 Nisan 2022;45(4):983-9.
129. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *J Inflamm Res.* 2021;14:6191-221.
130. Vakhshoori M, Heidarpour M, Bondariyan N, Sadeghpour N, Mousavi Z. Adrenal Insufficiency in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Infected Patients without Preexisting Adrenal Diseases: A Systematic Literature Review. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:2271514.
131. Larionova R, Byvaltsev K, Kravtsova O, Takha E, Petrov S, Kazarian G, vd. SARS-Cov2 acute and post-active infection in the context of autoimmune and chronic inflammatory diseases. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100154.
132. Lingel H, Meltendorf S, Billing U, Thurm C, Vogel K, Majer C, vd. Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-infected

individuals. *J Autoimmun.* Ağustos 2021;122:102682.

133. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* Nisan 2021;20(4):102792.
134. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open.* Mayıs 2021;7(2):e001580.
135. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100073.
136. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, vd. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol.* Temmuz 2020;39(7):2095-7.
137. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, vd. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity.* 11 Mayıs 2021;54(5):1083-1095.e7.
138. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, vd. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 12 Kasım 2020;183(4):968-981.e7.
139. Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, McArdle A, Yonker LM, vd. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 15 Ekim 2021;131(20):e151520.
140. Satoh M, Chan EKL, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, vd. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* Temmuz 2012;64(7):2319-27.
141. Sperotto F, Cuffaro G, Brachi S, Seguso M, Zulian F. Prevalence of antinuclear antibodies in schoolchildren during puberty and possible relationship with musculoskeletal pain: a longitudinal study. *J Rheumatol.* Temmuz 2014;41(7):1405-8.
142. Hilário MOE, Len CA, Roja SC, Terreri MT, Almeida G, Andrade LEC. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* Eylül 2004;43(7):637-42.
143. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, vd. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 16 Ekim 2003;349(16):1526-33.

144. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med.* Haziran 1990;20(3):231-6.
145. Kallanagowdar C, Chauhan A, Puertolas MV, Warriar R. Prevalence and Resolution of Lupus Anticoagulant in Children. *Ochsner J.* 2016;16(2):172-5.
146. Pd B, R C, C S, Om D, K D, V D, vd. Autoantibodies Against Proteins Previously Associated With Autoimmunity in Adult and Pediatric Patients With COVID-19 and Children With MIS-C. *Front Immunol* [Internet]. 03 Kasım 2022 [a.yer 16 Eylül 2024];13. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360001/>
147. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* Ağustos 2021;44(8):1597-607.
148. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, vd. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 23 Ocak 2021;106(2):e926-35.
149. Trimboli P, Camponovo C, Scappaticcio L, Bellastella G, Piccardo A, Rotondi M. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord.* Haziran 2021;22(2):485-91.
150. Herczeg V, Garai R, Takács J, Kovács F, Luczay A, Hrapka E, vd. Thyroid disturbances after COVID-19 and the effect of vaccination in children: a prospective tri-center registry analysis. *Eur J Pediatr.* Ekim 2023;182(10):4443-55.
151. Taubner K, Schubert G, Pulzer F, Pfaeffle R, Körner A, Dietz A, vd. Serum concentrations of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies in children and adolescents without apparent thyroid disorders. *Clin Biochem.* Ocak 2014;47(1-2):3-7.
152. Elvan-Tüz A, Ayrançı İ, Ekemen-Keleş Y, Karakoyun İ, Çatlı G, Kara-Aksay A, vd. Are Thyroid Functions Affected in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 01 Aralık 2022;14(4):402-8.
153. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, vd. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 04 Ağustos 2020;142(5):429-36.
154. Díaz F, Cores C, Atenas O, Rodríguez N, Bustos R, Cruces P. Rationale of Therapeutic Plasma Exchange as Rescue Immunomodulatory Treatment for MIS-C With Multiorgan Failure. *Pediatr Infect Dis J.* 01 Temmuz 2021;40(7):e259-62.

155. Tunçer T, Varol F. Cardiovascular Outcomes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Treated with Therapeutic Plasma Exchange. *Child Basel Switz*. 27 Ekim 2022;9(11):1640.
156. Atay G, Hasbal C, Türk M, Erdoğan S, Sözeri B. The Role of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Child Basel Switz*. 11 Haziran 2021;8(6):498.
157. Johnson SM, Penner J, Issitt R, Kmentt L, Grant K, Pandey A, vd. One- and Two-Year Multidisciplinary Follow-Up of MIS-C at a Tertiary Hospital: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 19 Haziran 2024;
158. De Wolf R, Zaqout M, Tanaka K, Muiño-Mosquera L, van Berlaer G, Vandekerckhove K, vd. Evaluation of late cardiac effects after multisystem inflammatory syndrome in children. *Front Pediatr*. 2023;11:1253608.
159. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, vd. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. Temmuz 2021;5(7):473-82.
160. Yasuhara J, Masuda K, Watanabe K, Shirasu T, Takagi H, Sumitomo N, vd. Longitudinal Cardiac Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Cardiol*. Nisan 2023;44(4):892-907.
161. Davies P, du Pré P, Lillie J, Kanthimathinathan HK. One-Year Outcomes of Critical Care Patients Post-COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr*. 01 Aralık 2021;175(12):1281-3.
162. Taddio A, Della Paolera S, Abbagnato L, Agrusti A, Badolato R, Biscaro F, vd. Early anakinra treatment improves cardiac outcome of multisystem inflammatory syndrome in children, regardless of disease severity. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 Şubat 2024;63(2):366-75.
163. Enner S, Shah YD, Ali A, Cerise JE, Esposito J, Rubin L, vd. Patients Diagnosed with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Have Persistent Neurologic, Sleep, and Psychiatric Symptoms After Hospitalization. *J Child Neurol*. Nisan 2022;37(5):426-33.
164. Otten MH, Buysse CMP, Buddingh EP, Terheggen-Lagro SWJ, von Asmuth EGJ, de Sonnaville ESV, vd. Neurocognitive, Psychosocial, and Quality of Life Outcomes After Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Admitted to the PICU. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 01 Nisan 2023;24(4):289-300.
165. D'Auria E, Bova SM, Dallapiccola AR, De Santis R, Leone A, Calcaterra V, vd. Long-term health outcome and quality of life in children with multisystem

inflammatory syndrome: findings from multidisciplinary follow-up at an Italian tertiary-care paediatric hospital. *Eur J Pediatr.* 10 Eylül 2024;

166. Capone CA, Misra N, Ganigara M, Epstein S, Rajan S, Acharya SS, vd. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics.* Ekim 2021;148(4):e2021050973.
167. Sambangi C, Collins P, Patel J, Chan J. Autoimmune Polyendocrinopathy in a Pediatric Patient Presenting With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cureus.* Mayıs 2023;15(5):e38407.
168. Savaş Şen Z, Polat M, Öz FN, Tanir G. Hair Loss as a Late Complication of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 01 Haziran 2021;40(6):e251-2.
169. Hayran Y, Yorulmaz A, Gür G, Aktaş A. Different hair loss patterns in two pediatric patients with COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14820.
170. Essajee F, Lishman J, Solomons R, Abraham DR, Goussard P, Van Toorn R. Transient acetylcholine receptor-related myasthenia gravis, post multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) temporally associated with COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 11 Ağustos 2021;14(8):e244102.

8. EKLER

EK-1. Veri Toplama Formu

Hasta Çalışma No	:
Cinsiyeti	:
Doğum tarihi	:
Tanı	:
Şikâyet başlama tarihi	:
Tanı tarihi	:
Son kontrol tarihi	:
Komorbiditye	:
Anne-baba arası akrabalık	:
Ailede bilinen hastalık öyküsü	:

Klinik ve fizik muayene bulguları:

Ateş	:
Ateş süresi	:
Ateş derecesi	:
Döküntü	:
Döküntü karakteri	:
Lenfadenopati	:
Lenfadenopati yeri, boyutu ve karakteri	:
Konjonktivit	:
Oromukozal değişiklikler	:
El ayak ödemi	:
El ayakta soyulma	:
Gastrointestinal semptomlar (bulantı/kusma, ishal)	:
Solunum sıkıntısı	:
Takipne/bradipne	:
Taşikardi/bradikardi	:
Hipotansiyon	:
Nörolojik bulgu (baş ağrısı, senkop, nöbet vs)	:
Artralji/artrit	:
Myozit	:
Hepatit	:
Hepatomegali	:
Splenomegali	:
Diğer klinik bulgular	:

Laboratuvar bulguları

Hemoglobin	:
Lökosit	:
Lenfosit	:
Nötrofil	:
Trombosit	:
CRP	:
Sedimentasyon	:
AST	:
ALT	:
BUN	:
Kreatinin	:
Sodyum	:
Albumin	:
Laktat dehidrogenaz	:
Fibrinojen	:
Ferritin	:
Troponin	:
Beyin natriüretik peptid (BNP)	:
D-dimer	:
Tam idrar tetkiği	:
COVID-PCR	:
COVID-Ig	:
Otoantikör testleri (varsa)	: ANA, anti-dsDNA, ENA,
Beta 2 GP IgM/IgG, anti kardiyolipin antikör IgM/IgG, C3, C4, lupus antikoagülanı, anti TPO Ab, Anti triglobulin Ab, sT4, TSH	

Görüntüleme bulguları (varsa)

Akciğer grafisi	:
Elektrokardiyografi	:
Toraks Bilgisayarlı Tomografisi	:
Abdominal ultrasonografi	:
Ekokardiyografi	:
Diğer pozitif görüntüleme bulguları	:

Tedavi

Steroid	:
Steroid dozu	:
Steroid kullanma süresi	:
Intravenöz immunoglobulin (IVIG)	:
IVIG dozu/süresi	:
Anakinra	:

Anakinra dozu	:
Anakinra kullanma süresi	:
Tocilizumab	:
Tocilizumab kullanma süresi	:
Aspirin	:
Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)	:
ACE inhibitörü	:
Diğer tedaviler	:

Son durum

İlaç ile remisyon	:
Tedavisiz remisyon	:
Refrakter hastalık	:
Relaps	:
Exitus	:

EK-2. Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Değerlendirme Raporu

Tarih: 29/04/2024 16:42
 Sayı: E-16969557-030 04-00003488679

 00003488679



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
02.04.2024	2024/07	2024/07-43
Araştırma Numarası : SBA 24/278		Değerlendirme Tarihi : 20.02.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Seza ÖZEN'in sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Pelin Özçilingir HAKVERDİ'nin uzmanlık tezi olan, SBA 24/278 kayıt numaralı "*COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendromlu Çocukların Uzun Dönem Komorbidite ve Prognozlarının Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ağustos 2020 – 31 Ekim 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 03 Nisan 2024 – 31 Aralık 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTİK
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. İbrahim Halil
ÖNCEL
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike
Hacer ÖZKAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Dr. Öğr. Üyesi Güneş
GÜNER
Kurul Üyesi