

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

**ÇOCUKLARDA MULTİSİSTEM ENFLAMATUVAR
SENDROMU (MIS-C) HASTALARINDA SERUM TENASCİN-C
VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
KARDİYAK TUTULUMUN ÖNGÖRÜLMESİ VE PROGRESYON
İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HACER İNCİ SOYSAL**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MÜNEVVER YILMAZ**

DENİZLİ – 2024

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

**ÇOCUKLARDA MULTİSİSTEM ENFLAMATUVAR
SENDROMU (MIS-C) HASTALARINDA SERUM TENASCİN-C
VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
KARDİYAK TUTULUMUN ÖNGÖRÜLMESİ VE PROGRESYON
İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HACER İNCİ SOYSAL**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MÜNEVVER YILMAZ**

DENİZLİ – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıőmam süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini esirgemedен paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Münevver YILMAZ'a gönülden teşekkür ederim.

Tezimin planlanmasında, hayata geçmesinde ve eğitim hayatımda büyük katkıları olan kıymetli hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik eden, üzerimde büyük emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık sürecimde tanışmaktan ve birlikte çalıőmaktan büyük mutluluk duyduğum uzman, asistan, hemőire, tıbbi sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini her an yanımda hissettiğim sevgili annem Hülya İNCİ, sevgili babam İbrahim İNCİ, biricik kardeőim İrem İNCİ ERSÖZ ve her zaman yanımda olan can dostum Rabia BOZDAĞ'a,

Her daim en büyük dayanağım ve destekçim, hayatı birlikte paylaşmaktan büyük keyif aldığım sevgili eőim Mehmet SOYSAL'a ve beni sabırla bekleyen sevgili kızım Elif SOYSAL'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Hacer İNCİ SOYSAL

Denizli 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KORONAVİRÜSLER.....	3
2.2. SARS-CoV-2.....	4
2.3. COVID-19 HASTALIĞI	5
2.4. MIS-C.....	7
2.4.1.MIS-C'nin Tanımı	7
2.4.2. MIS-C'nin Epidemiyolojisi	7
2.4.3. MIS-C'nin Patogenezi	8
2.4.4. MIS-C'de Klinik Bulgular	9
2.4.5. MIS-C'de Sistemik Tutulumlar	9
2.4.5.1. Kardiyovaskuler Sistem Tutulumu	9
2.4.5.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	10
2.4.5.3. Mukokutanöz Sistem Tutulumu.....	11
2.4.5.4. Hematolojik Sistem Tutulumu	12
2.4.5.5. Nörolojik Sistem Tutulumu	13
2.4.5.6. Pulmoner Sistem Tutulumu	13
2.4.5.7. Renal Sistem Tutulumu	13
2.4.6. MIS-C'nin Tanımı	14
2.4.7. MIS-C'nin Ayırıcı Tanısı	16
2.4.7.1. Kawasaki Hastalığı	17
2.4.7.2. Toksik Şok Sendromu.....	18

2.4.7.3. <i>Hemofagositik Lenfohistiyositoz/Makrofaj Aktivasyon Sendromu</i>	19
2.4.8. MIS-C Hastalarında Yönetim.....	19
2.4.9. MIS-C Hastalarında Tedavi.....	21
2.4.10. MIS-C Hastalarında İzlem.....	24
2.5. Tenascin-C	25
2.6. Osteopontin.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. HASTALARIN BELİRLENMESİ	29
3.2. ÇALIŞMA DÜZENİ	30
3.3. FİZİK MUAYENE.....	30
3.4. VENÖZ KAN ÖRNEKLEMESİ	31
3.5 COVID-19 TEMASININ BELİRLENMESİ	31
3.6. TENASCİN-C VE OSTEOPONTİN ÇALIŞILMASI.....	31
3.7. ELEKTROKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	32
3.8. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	33
3.9. HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI.....	34
3.10. İSTATİKSEL ANALİZ.....	34
4.BULGULAR.....	35
4.1. MIS-C ÇALIŞMA GRUBUNUN VE KONTROL GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ	38
4.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN KARDİYAK TUTULUMA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ	41
4.4. LABORATUVAR BULGULARI.....	43
4.5. ALTINCI AY LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	57
4.6. GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ....	58
5.TARTIŞMA	61
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	73
6.SONUÇLAR	74
7. KAYNAKÇA	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
dk	Dakika
ng	Nanogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
dl	Desilitre
L	Litre
g	Gram
kg	Kilogram
cm	Santimetre
AO	Aritmetik Ortalama
Med (IQR)	Ortanca
SS	Standart Sapma
Min.-maks.	En Küçük – En Büyük Değerler
t	Bağımsız Gruplarda T Testi
z	Mann Whitney U Testi
f	Tek Yönlü Varyans Analizi
kk	Ki-Kare Testi
kw	Kruskal Wallis Varyans Analiz
γ	Fisher Kesin Ki-Kare Testi

Kısaltmalar	Açıklamalar
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme-2 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ARDS	Akut Respiratuar Disstres Sendromu
AV	Atrioventriküler
BFT	Böbrek Fonksiyon Testi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDC	Center For Disease Control And Prevention Hastalık Kontrol Merkezi
CoV	Koronavirüs
COVID-19	Koronavirüs 2019
CSTE	Council Of State And Territorial Epidemiologists Eyalet ve Bölge Epidemiyologları Konseyi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Zarf Proteini
ECM	Extracellular Matrix Hücre Dışı Matris
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
EKG	Electrocardiography Elektrokardiyogram
ECHO	Echocardiography
EKO	Ekokardiyografi

ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate Sedimantasyon Hızı
FGB	Fibrinojen-B
HE	Hemaglutinin-Esteraz
HLH	Hemofagositik Lenfositosis
IFN	İnterferon
IFN- γ	İnterferon Γ
IL-1 β	İnterlökin-1 β
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KFT	Karaciğer Fonksiyon Testi
KH	Kawasaki Hastalığı
KHSS	Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LV	Left Ventricular Sol Ventrikül
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
M	Membran Proteini
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MIS-C	Multisystem İnflammatory Syndrome İn Children Multisistem Enflamatuvar Sendromu
MMP-3,7	Matriks Metalloproteaz 3 ve 7
N	Nükleokapsid Proteini
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
NLR	NOD-Like Receptors
NOD	Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon
OPN	Osteopontin
S	Başak Proteini
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2
TCSB	Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
TLR	Toll-Like Reseptör
TNC	Tenascin-C
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü-A
TSS	Toksik Şok Sendromu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. CDC, DSÖ ve TCSB'ye göre MIS-C tanımları.....	15
Tablo 2. CDC ve CSTE'ye Göre Yeni MIS-C Tanımı.....	16
Tablo 3. MIS-C, KH, KHSS ve TSS Karşılaştırılması	17
Tablo 4. MIS-C Hastalarında İzlem Önerileri.....	21
Tablo 5. MIS-C ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Vital Bulguları...36	
Tablo 6. MIS-C Hasta Grubunda Semptomlar, Bulgular ve Sistem Tutulumları .37	
Tablo 7. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C grubunun Demografik Özellikleri ve Vital Bulguları	39
Tablo 8. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Gruplarında Semptomlar, Bulgular ve Sistem Tutulumları.....	40
Tablo 9. Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan MIS-C Hastalarında Demografik Bilgiler ve Vital Bulgular.....	42
Tablo 10. Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda Klinik Semptomlar, Bulgular ve Sistem Tutulumları.....	43
Tablo 11. MIS-C ve Kontrol Grubunun Hemogram Değerlendirmesi	44
Tablo 12. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Grubunun Hemogram Değerlendirmesi.....	45
Tablo 13. Kardiyak Tutulum Olan ve Olmayan Grupta Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	46
Tablo 14. MIS-C ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri	48
Tablo 15. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Grubunun Biyokimyasal Parametreleri.....	49
Tablo 16. Kardiyak Tutulumu Olanlar ve Olmayanların Biyokimyasal Parametreleri	50
Tablo 17. MIS-C ve Kontrol Grubunun Akut Faz Reaktanları.....	51
Tablo 18. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Grubunun Akut Faz Reaktanları	52
Tablo 19. Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan Grupta Akut Faz Reaktanları...52	
Tablo 20. Hasta Gruplarında Koagülasyon Parametreleri.....	53
Tablo 21. Hasta Gruplarının Kardiyak Parametreleri.....	54
Tablo 22. Hasta Gruplarında Tenascin-C ve Osteopontin Değerleri	56
Tablo 23. Hastaların 6.Ay Laboratuvar Bulguları.....	58
Tablo 24. Görüntüleme Bulguları	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bir MIS-C Hastasına Ait Çilek Dil Görünümü	11
Şekil 2. Oral Mukoza Değişiklikleri Olan Bir MIS-C Hastası	11
Şekil 3. Ürtikeryal Döküntü Örneği Olan Bir MIS-C Hastası	12
Şekil 4. Polimorfik Döküntü İzlenen Bir MIS-C Hastası	12
Şekil 5. QT intervalinin hesaplanması	33
Şekil 6. Tenascin-C ve Hastalık Şiddeti Arasındaki ROC Analizi	57

ÖZET

Çocuklarda Multisistem Enflamatuvar Sendromu (MIS-C) Hastalarında Serum Tenascin-C ve Osteopontin Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Kardiyak Tutulumun Öngörülmesi ve Progresyon ile İlişkisi

Dr. Hacer İNCİ SOYSAL

COVID-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen Multisistem Enflamatuvar Sendromu (MIS-C), çocuklarda ciddi kardiyak ve sistemik inflamasyon belirtileri ile ortaya çıkan, yeni tanımlanmış bir sendromdur. Bu hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması, özellikle hastalık şiddeti ve kardiyak tutulum ile ilişkili biyobelirteçlerin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı; MIS-C hastalarında serum Tenascin-C (TNC) ve Osteopontin (OPN) düzeylerinin değerlendirilmesi, bu belirteçlerin hastalığın şiddeti ve kardiyak tutulumu öngörmedeki rollerini, tanı ve tedavi süreçlerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya, MIS-C tanısı konmuş 56 hasta ve 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar hafif-orta MIS-C ve ağır MIS-C olarak ve ayrıca kardiyak tutulumu olan ve olmayan olarak gruplara ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, vital bulguları, klinik semptom ve bulguları, sistematik tutulumları değerlendirildi. Hemogram, biyokimya, koagülasyon ve kardiyak parametreleri; serum TNC ve OPN düzeyleri ölçüldü. Elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı.

Ağır MIS-C grubunda ateş süresinin daha uzun olduğu, oral mukoza değişiklikleri, solunum sıkıntısı ve hipotansiyonun hafif-orta gruba göre daha sık görüldüğü ($p<0,05$) ve kardiyak tutulumu olan hastalarda ateş süresinin daha uzun, konjonktivitinin daha sık, lenfadenopatinin az sıklıkta olduğu ($p<0,05$) tespit edilmiştir. En sık sistem tutulumunun hematolojik sistem olduğu, ağır MIS-C grubunda dermatolojik ve kardiyak tutulumun daha yaygın olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hemogram parametrelerinde trombositopeni ve lenfopeninin ağır grupta daha sık olduğu ($p<0,05$), biyokimya parametrelerinde ise AST ve lipaz değerlerinin yüksek, Na'nın düşük olduğu ($p<0,05$), hiponatremi ve hipoalbuminemisinin ağır grupta daha sık görüldüğü ($p<0,05$) saptanmıştır. Ağır grupta prokalsitonin daha yüksek bulunmuştur ($p=0,01$). Kardiyak parametrelerde NT Pro-BNP, troponin ve CK-MB

değerlerinin hem ağır grupta hem de kardiyak tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,05$) tespit edilmiştir. TNC ve OPN değerleri MIS-C grubunda kontrol grubuna göre ve kardiyak tutulumu olan grupta olmayan gruba göre yüksek olmasına rağmen; anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak ağır MIS-C grubunda TNC seviyeleri hafif-orta gruba göre anlamlı olarak yüksek olarak görülmüştür ($p<0,05$). ROC analizinde, TNC'nin 1290,37 ng/L kesim değerinde ağır hastaları ayırt etmede %61,5 duyarlı ve %76,7 seçici olduğu görüldü. Altıncı ay değerlendirmede EKO bulguları devam edenler ile etmeyenlerin 6.aydaki TNC ve OPN değerleri benzerdi ($p>0,05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda serum Tenascin-C düzeylerinin hastalık şiddeti ile anlamlı bir ilişki gösterdiği ve hastalığın prognozunu değerlendirmede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bulunmuştur. Tenascin-C'nin; kritik enflamatuvar hastalıklarda diğer enflamatuvar biyobelirteçler ile birlikte değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerine yardımcı olabilecek bir yol gösterici olabilir.

SUMMARY

Evaluation of Serum Tenascin-C and Osteopontin Levels in Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Prediction of Cardiac Involvement and its Relationship with Progression

Dr. Hacer İNCİ SOYSAL

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), which emerges following COVID-19 infection, is a newly identified syndrome characterized by severe cardiac and systemic inflammatory symptoms in children. Understanding the pathophysiology of this disease, particularly the evaluation of biomarkers associated with disease severity and cardiac involvement, is crucial. The aim of this study is to assess serum Tenascin-C (TNC) and Osteopontin (OPN) levels in MIS-C patients, and to investigate the role of these biomarkers in predicting disease severity and cardiac involvement, as well as their impact on diagnostic and therapeutic processes.

The study included 56 MIS-C patients and 20 healthy controls. Patients were divided into mild-moderate MIS-C and severe MIS-C groups, as well as those with and without cardiac involvement. Demographic characteristics, anthropometric measurements, vital signs, clinical symptoms, and system involvement were evaluated. Hemogram, biochemical, coagulation, and cardiac parameters were measured, along with serum TNC and OPN levels. Electrocardiographic (ECG) and echocardiographic (ECHO) assessments were also performed.

In this study, it was found that patients in the severe MIS-C group had a longer duration of fever, and oral mucosal changes, respiratory distress, and hypotension were more frequently observed compared to the mild-moderate group ($p < 0.05$). Among patients with cardiac involvement, fever duration was longer, conjunctivitis was more frequent, and lymphadenopathy was less common ($p < 0.05$). The most frequently involved system was the hematologic system, and dermatologic and cardiac involvement were more prevalent in the severe MIS-C group ($p < 0.05$). Among hemogram parameters, thrombocytopenia and lymphopenia were more common in the severe group ($p < 0.05$), while biochemical findings showed elevated AST and lipase levels, decreased sodium levels ($p < 0.05$), and more frequent occurrences of hyponatremia and hypoalbuminemia in the severe group ($p < 0.05$). Procalcitonin levels

were higher in the severe group ($p=0.01$). Cardiac parameters, including NT-proBNP, troponin, and CK-MB, were significantly higher in both the severe group and in patients with cardiac involvement ($p<0.05$). Although TNC and OPN levels were higher in the MIS-C group compared to the control group, and in the group with cardiac involvement compared to the group without cardiac involvement, no significant difference was found ($p>0.05$). However, TNC levels were significantly higher in the severe MIS-C group compared to the mild-moderate group ($p<0.05$). ROC analysis revealed that at a cutoff value of 1290.37 ng/L, TNC could distinguish severe cases with 61.5% sensitivity and 76.7% specificity.

In conclusion, our study found that serum Tenascin-C levels were significantly associated with disease severity and could potentially serve as a biomarker for evaluating disease prognosis. Tenascin-C, when assessed alongside other inflammatory biomarkers in critical inflammatory diseases, may serve as a valuable tool to aid clinical decision-making.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde keşfedilen yeni bir koronavirüstür. SARS-CoV-2'nin oluşturduğu COVID-19 hastalığı (koronavirüs 2019 hastalığı) 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel salgın olarak ilan edilmiştir (1). Çocuklarda Multisistem Enflamatuvar Sendromu (MIS-C), COVID-19 enfeksiyonunu takiben oluşan yeni bir pediatrik enflamatuvar sendromdur (2). Klinikte ateş, miyalji, konjonktivit, lenfadenopati, stomatit, ekstremitelerde soyulma, döküntü, baş ağrısı, meninks iritasyon bulgusu, letarji, miyokardit, hipoperfüzyon, taşikardi, hipoksemi göğüs ağrısı, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal, böbrek yetmezliği görülebilmektedir (3).

MIS-C hastalarında kardiyak tutulum miyokardit, perikardit, miyokardiyal disfonksiyon, koroner tutulum, aritmiler, hipotansiyon/kardiyojenik şok şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (4). Literatürde MIS-C hastalarının %35-100'ünde miyokardiyal disfonksiyon, %6-24'ünde koroner arter dilatasyonu veya anevrizması, %7-60'sında aritmi bildirilmiştir. Hastalarda kardiyak tutulumun öngörülmesi ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi önem arz etmektedir (4).

Tenascin-C (TNC), hücre dışı matriks glikoproteinlerinin bir üyesidir (5). TNC'nin embriyogenez sırasında geçici olarak ekspresyonu artar ve doğumu takip eden dönemde ekspresyonu azalır. Patolojik koşullar altında ise TNC ekspresyonunun arttığı bilinmektedir ve bu artış özellikle kalpte belirgindir (6). Miyokarditli olgularda TNC düzeyinin arttığı, takiplerde ise belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (7). Yapılan bir çalışmada; COVID-19 hastalarının plazmalarından elde edilen eksozomların, TNC ve fibrinojen-β (FGB) proteinlerini içerdiği ve bu proteinlerin, NF-κB sinyal yolunu aktive ederek proenflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL-6 ve CCL5) üretimini artırdığı bulunmuştur (8).

Osteopontin (OPN); fibroblastlar, makrofajlar ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salgılanan matriks hücre proteini ve sitokin benzeri özelliklere sahiptir (9). Literatürde miyokarditli hastalarda tanı anında bakılan osteopontin düzeyinin yüksek olduğunu, takiplerinde azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10). Hastane yatışı gereken COVID-19'lu hastalarda yapılan bir çalışmada ise yüksek

OPN seviyelerinin daha kötü klinik sonuçlar gösterdiği ve yoğun bakım yatışı olanlarda OPN seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (11).

Tüm bu bilgiler ışığında; çalışmamızda MIS-C hastalarında serum TNC ve OPN düzeylerinin değerlendirilmesi; ağır hastalığın ve kardiyak tutulumun öngörülmesindeki rolünün araştırılması amaçlandı.

MIS-C olarak adlandırılan bu hastalık; COVID-19 enfeksiyonunu takiben oluşan yeni tanımlanmış bir sendromdur. Hastalığın şiddetinin ve kardiyak tutulumun öngörülmesi ile ilişkili belirteçlerin belirlenmesi; sonuçların ulusal/uluslararası platformlarda paylaşılması MIS-C ile ilgili bilinenlere ilave bilgiler katacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler (CoV'ler), nidovirales takımı, coronaviridae ailesi, orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde yer alan, tek iplikli, pozitif sarmallı 26-32 kilobaz ile bilinen en büyük genoma sahip zarflı RNA virüslerdir. Adını elektron mikroskopunda gözlemlenen taç benzeri görünüşünden alırlar (12). Hem hayvanları hem insanları enfekte edebilen koronavirüsler filogenetik olarak alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört gruba ayrılmaktadırlar ve bunlardan alfa ve betanın insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinmektedir (13).

Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır. İnsanlar arasında dolaşan bu alt türler çoğunlukla soğuk algınlığına sebep olan virüslerdir. Koronavirüs öksürme, hapşırma, konuşmayla yoluyla yayılan damlacıkların solunması veya virüs bulunan yüzeylere dokunduktan sonra ellerin burun, ağız ve göze götürülmesi yoluyla bulaşır. Hastalığın herhangi bir belirti göstermeden de insandan insana bulaşabileceğine dair bulgular mevcuttur (14).

Koronavirüsler, yüksek genetik rekombinasyon ve mutasyon oranlarına sahip olmalarıyla dikkat çeken bir RNA virüs ailesidir. Bu özellikler, onların genetik materyallerinde hızlı değişikliklere yol açar (15). Hayvanlarda da saptanan birçok koronavirüs alt türü mevcuttur ve bu virüslerin hayvanlardan insanlara geçerek insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabildiği bilinmektedir. 2003 yılında Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV)'nün misk kedilerinden, 2012'de de Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV)'nün ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı ortaya çıkmış ve yüzlerce insanın ölmesine neden olan epidemiler görülmüştür (16).

DSÖ tarafından 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir ve yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır (1). Bu virüsün SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (17).

2.2. SARS-CoV-2

Viral genomlar 5' ve 3' terminal bölgelerinden oluşmaktadır. 5' terminali genomun büyük bir bölümünü oluşturur ve viral replikasyondan sorumlu proteinleri kodlayan açık okuma çerçeveleri içerir. 3' terminali ise başak proteini (S), membran proteini (M), nükleokapsid proteini (N), zarf proteini (E) ve hemagglutinin-esteraz (HE) proteini adı verilen beş yapısal protein içerir (18). S proteini, virüs ile konakçı hücre zarı arasında ve ayrıca enfekte olmuş ve komşu enfekte olmamış hücreler arasında bir bağlanma ve füzyona aracılık eder. Antikorları nötralize etmek için ana indükleyicilerdir. N proteini, virüsün transkripsiyonuna ve toplanmasına yardımcı olan RNA kompleksleri oluşturur. M proteini, en bol bulunan yapısal proteindir ve aynı zamanda viral zarf şeklini de tanımlar. E proteini, viral replikasyon döngüsü sırasında enfekte hücre içinde yüksek oranda eksprese edilen, ana yapısal proteinlerin en küçüğüdür. HE proteini, reseptör bağlanmasından ve konakçı spesifikliğinden sorumludur (19). SARS-CoV-2 genomu ise, dokuz aksesuar proteini kodlayan 14 açık okuma çerçevesi, dört yapısal protein (S, M, N ve E proteini) ve 16 yapısal olmayan proteinden oluşmaktadır (20).

S proteini anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile doğrudan temas ederek SARS-CoV-2'nin konak hücre girişine aracılık eder. Ayrıca, transmembran proteaz serin 2 ve katepsin L de plazma membran yüzeyinde ve endozomal kompartmanlarda SARS-CoV-2'nin hücre girişini kolaylaştırabilir (16,20). SARS-CoV-2 hücre içine girdikten sonra, konağın doğal immün sistemi hızla aktive olur ve ardından adaptif immün sistemi devreye girer. Doğal immün sistemi hücreleri (natural killer hücreler, makrofajlar, monositler, dendritik hücreler ve nötrofiller), enfeksiyon bölgesine hızla toplanır ve etkinleştirilir. Bunun sonucunda tip I interferonlar (IFN'ler) gibi antiviral etkinliklere sahip enflamatuvar sitokinlerin üretilmesini sağlar. Daha sonra, B ve T lenfositleri immün hafızasının oluşturulması için aktive edilir (20,21).

Doğal immün sisteminde patern tanıma reseptörü olarak işlev görev toll-like reseptörler (TLR'ler) ve nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptörler (NLR'ler) de SARS-Cov2'ye yanıt vermede rol oynar (20). Klasik bir doğal immün sinyali olarak TLR'ler, doku hücrelerinden doğal immün hücrelerine yaygın bir şekilde eksprese edilir ve proenflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonel

aktivasyonuna aracılık eder. TLR2, E proteinini algılayarak enflamatuvar yanıtları artırır, TLR4 ise S proteini ile aktive olup sitokin salınımına katkıda bulunur. COVID-19 hastalarında, NLRP3 inflamazom aktivasyonu ve buna IL-1 β salgılandığı gösterilmiştir. Hem TLR hem de NLR'ler çeşitli yolları aktivasyonu ile IFN'ler, TNF, IL-6, IL-1 β , IL-12 ve IL-17 dahil olmak üzere çok sayıda proenflamatuvar sitokinin ekspresyonunu indüklenir. Bu sitokinler, virüs enfeksiyonlarını temizlemeye yardımcı olmanın yanı sıra sitokin fırtınası olarak bilinen yaşamı tehdit eden duruma da katkıda bulunur. TNF- α ve IFN- γ kombinasyonu, enflamatuvar programlanmış hücre ölümünü (panapotosis) teşvik eder ve bu da ciddi COVID-19 hastalarında gözlenen multiorgan hasarına yol açar (20).

Konak hücreye girdikten sonra, SARS-CoV-2'nin RNA genomunun sitozol salınımı aktive olur ve çoğalmaya başlar. Daha sonra yeni viryonlar bir araya getirilir ve komşu hücrelerin enfeksiyonu için hücreler arası boşluğa salgılanır (22).

2.3. COVID-19 HASTALIĞI

SARS-CoV-2 adlı betakoronavirüsün neden olduğu bu yeni hastalığa DSÖ tarafından 11 Şubat 2020'de koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi. Virüs daha sonra tüm dünyaya yayıldı ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi (1). Ağustos 2022 itibariyle, dünya genelinde 59 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası ve 6 milyondan fazla COVID-19 bağlantılı ölüm gerçekleşmiştir. Toplam 1,2 milyar aşı dozu uygulanmış olmasına rağmen, etkili tıbbi tedavi eksikliği nedeniyle COVID-19 yaşam için büyük bir tehdit oluşturmuştur (20). Mayıs 2023'te ise DSÖ Acil Durum Komitesi COVID-19 küresel acil durumunun bittiğini ilan etmiştir (23).

COVID-19'un türler arası ve insandan insana bulaşması esas olarak başak proteini reseptör bağlanma alanına ve onun konakçı reseptörü ACE2'ye bağlıdır (24). ACE-2 reseptörü özellikle solunum sistemi ve gastrointestinal sistem, üriner sistemdeki hücrelerde görülürken; goblet hücreleri, tip-2 pnömositler, enterositler ACE2 enzimini içermesi sebebiyle virüsün en sık yerleşim gösterdiği yerlerdir (25). Bunların dışında; özofagusta, ileumda, kolonda, böbrekte (proksimal kıvrımlı tübüller), miyokarda, mesanede (ürotelyal hücreler) ve oral mukozada yüksek ACE2 ekspresyonu tanımlanmıştır (26).

SARS-CoV-2'nin hücre içine girdikten sonraki seyri üç evrede inceleyebilir. Evre 1 erken enfeksiyon, evre 2 pulmoner dönem ve evre 3 hiperimmün yanıt dönemi şeklindedir. Evre 1, soğuk algınlığı benzeri semptomların görüldüğü dönemdir. Evre 2'de viral enfeksiyondan kaynaklanan doğrudan hücresel hasar vardır ve ciddi solunum yetmezliği olan ve tipik olarak hastalığın başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra klinik kötüleşme ile seyrederek. Evre 3'te ise erken enfeksiyondaki makrofaj aktivasyonunu ve T-helper hücrelerinin uyarılması ile oluşan sitokin salınımı, makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin uyarılması, B hücresi ve plazma hücresi aktivasyonu ve antikor üretimi şeklinde devam eden hiperimmün yanıt görülür (3).

SARS-CoV-2'nin kuluçka süresi ortalama 6,4 gündür (27). Üst solunum yolunda baskın bir viral yüke sahiptir. Bu viral yük, semptomların başlangıcında en yüksek seviyededir ve semptomların başlangıcından 5-6 gün sonra azalır (28). İnsandan insana bulaşma; doğrudan bulaşma, temas yoluyla bulaşma ve aerosoller yoluyla ve tıbbi prosedürler sırasında hava yoluyla bulaşma gibi yollarla gerçekleşmektedir. Öksürme, hapşırma, damlacıkların solunması, ağız, burun ve göz mukozalarıyla temas yaygın yayılma yollarıdır. Viral saçılma solunum yolu, tükürük, dışkı ve idrardan meydana gelir ve bu da diğer virüsün diğer yollarla da yayılmasına yol açar (29,30). Şiddetli COVID-19 hastalarında viral yük daha yüksek ve daha uzun sürelidir (31). Hastalardan, enfekte hastalarla yakın temasta bulunan sağlık çalışanlarına ve uçuş görevlilerine de COVID-19'un yayıldığı bildirilmiştir (32).

COVID-19 hastalığı; genellikle baş ağrısı, ateş, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, öksürük ve tat veya koku kaybı gibi grip benzeri semptomlara yol açar. Birçok vaka asemptomatik veya hafif seyretse de sistemik enflamasyon, akut solunum sıkıntısı sendromu, doku hasarı ve kalp hasarı ile ilişkili ciddi sonuçlar gösteren bazı vakalar da bildirilmiştir (33). Multiorgan hasarı ile seyreden ciddi COVID-19 hastalığı ölümcül olabilmekte ve bu risk büyük ölçüde diyabet, obezite, hipertansiyon vb. komorbiditelere bağlı olarak görülmektedir (20,34).

COVID-19 hastalığı tüm dünyada hızla yayılırken, çocuklardaki vakalar genellikle asemptomatik veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonu şeklindeydi. Çin'de COVID-19 pozitif 2000'den fazla pediatrik hastayı kapsayan geniş bir kohort çalışması, hastaların %4'ünün asemptomatik olduğunu; %51'inin ateş, öksürük, miyalji

veya yorgunluk gibi hafif semptomlarla; %5'inin dispne ve hipoksi gibi ciddi hastalık belirtileriyle ve %0,6'sının solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu, şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu gibi kritik hastalıklarla başvurduğunu belirtmiştir ve bu çalışma klinik sunumda geniş bir çeşitlilik olduğunu ortaya koymuştur (35). Çocukların daha sağlıklı akciğerlere sahip olması ve yetişkinlere göre çocuklarda ACE2 reseptör gen ekspresyonunun daha az görülmesi nedeni ile yetişkinlere göre daha az pulmoner belirtiler gösterdiği düşünülmektedir (3). Önceki belirli viral enfeksiyonların sonraki ateşli solunum yolu hastalığına karşı sağladığı kısa süreli göreceli çapraz korumanın varlığını araştıran bir çalışmada; adenovirüs pozitif katılımcıların adenovirüs, koronavirüs, enterovirüs, rinovirüs ve influenza virüsü ile sonraki enfeksiyona karşı korunma eğiliminde olduğunu göstermiştir (36). Bu nedenle diğer koronavirüsler de dahil olmak üzere diğer virüslerle kazanılmış bağışıklığın pediatrik popülasyon için SARS-COV2'ye karşı çapraz immünite oluşturabileceği düşünülmektedir (3).

2.4. MIS-C

2.4.1.MIS-C'nin Tanımı

Nisan 2020'den itibaren çocuklar ateş, gastrointestinal semptomlar ve koroner arter anevrizmaları, miyokardit gibi bulgular ile başvurmaya başladı (37). Bu durumla ilgili ilk raporlar Birleşik Krallık'ta (38) ortaya çıkarken, ardından Amerika ve Avrupa'nın diğer bölgelerinde vakalar ortaya çıkmaya başladı (39,40). Başlangıçta, bu hastalarda Kawasaki Hastalığı (KH) veya Toksik Şok Sendromu (TSS) düşünüldü. Daha sonra bu hastalığın SARS-CoV-2'nin neden olduğu yeni bir pediatrik enflamatuvar sendrom olduğu anlaşıldı. Çocuklarda Multisistem Enflamatuvar Sendrom (MIS-C) olarak adlandırılan hastalık; tipik olarak akut enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hiperenflamatuvar bir yanıttır. Ateş, yüksek enflamatuvar belirteçler, sitokin fırtınası ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir (41).

2.4.2. MIS-C'nin Epidemiyolojisi

Nisan 2020'de ilk kez İngiltere'den, inkomplet KH veya COVID-19 ile ilişkili olduğu düşünülen TSS'ye benzeyen vakalar rapor edilmiştir (42). Daha sonra Amerika

Birleşik Devletleri (ABD) başta olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinden benzer vakaların raporlanmasında artış gözlemlendi (40). İngiltere, ABD ve İtalya'dan alınan epidemiyolojik verilere dayanarak, toplumda COVID-19 vakalarının en yaygın olduğu zaman ile MIS-C vakalarının sayısının en yüksek olduğu zaman arasında birkaç haftalık bir gecikme olduğu da kaydedildi (39,40,42). Epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde; SARS-CoV-2'nin, genellikle enfeksiyondan yaklaşık bir ay sonra ortaya çıkan MIS-C'yi tetiklediğini açıkça göstermektedir (43).

30 Kasım 2022 itibarıyla, ABD'de 2020 Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından MIS-C vaka tanımını karşılayan, yaklaşık 9.000 MIS-C vakası rapor edilmiştir (44).

2.4.3. MIS-C'nin Patogenezi

MIS-C'nin kesin patofizyolojisi hala bilinmemektedir. Ancak, hastaların çoğunluğunun immünmodülatör ajanlarla önemli ölçüde iyileştiği göz önüne alındığında, enfeksiyon sonrası oluşan immün disregülasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (45). Araştırmalar, SARS-CoV-2 başak proteininin stafilokok süper antijenine benzer bir yapısı olduğunu ve bu yapının immün sistemi üzerinde hiperaktif bir etkisi olabileceğini öne sürmektedir (46). Hastalarda IL-1 β yolunun aktivasyonu ve IL-6, IL-8, IL-18, tümör nekroz faktörü (TNF- α), interferon γ (IFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde yükselme bildirilmiş ve hastalıkta sitokin fırtınasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu sitokin fırtınası, özellikle kardiyak hasar ile MIS-C hastalarında görülen çoklu organ tutulumuna yol açmaktadır (2,45). Benzer şekilde, Carter ve ark., MIS-C hastalarının akut fazında IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 ve IFN γ 'nın yükseldiğini ve T ve B hücrelerinin azaldığını, takiplerinde seviyelerin normale döndüğünü bulmuşlardır (45,47). Bununla birlikte; MIS-C'nin KH'na benzer şekilde otoantikor aracılı immün kompleksleri ve Fc- γ reseptör aktivasyonu yoluyla endotel hasarına yol açabildiği düşünülmekte ve bu düşünce MIS-C hastalarının intravenöz immünglobulin (IVIg)'e yanıtının olması ile desteklenmektedir (45). SARS-CoV-2'nin endotel hücrelerini enfekte ederek endotel hasarı ve tromboz riskini artırdığı görülmüştür. Bu durum, organ hasarına yol açarak MIS-C hastalarında çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların gelişmesine neden olabilir (3).

2.4.4. MIS-C'de Klinik Bulgular

Şiddetli COVID-19 vakaları çoğunlukla altta yatan bir komorbiditesi olan çocuklarda görülse de MIS-C vakaların çoğu önceden sağlıklı olan çocuklarda görülmüştür (43). MIS-C'ye en sık eşlik eden komorbite ise obezite ve astım olarak izlenmiştir (48).

Başvuru anında en sık görülen yakınma ve semptom ateştir (40,48,49). Karakteristik olarak daha yüksek derece ve uzun süre devam etmesi ile ön plana çıkmaktadır (50). Ateşe ek olarak; gastrointestinal semptomlar (ishal, karın ağrısı, kusma vb.), mukokutanöz bulgular (döküntü, kırmızı ve/veya çatlamış dudaklar, çilek dili veya orofaringeal mukozal eritem, el ve ayakta ödem vb.), kardiyorespiratuar semptomlar ve nörolojik semptomlar (baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, meningismus, nöbet) görülebilir (40,49,51,52). Bu semptom ve bulgular diğer enfeksiyöz hastalıklarla veya onkolojik/enflamatuvar durumlarla da ortaya çıkabilir, spesifik değildir (50). Hastaların bir kısmının hipotansiyon ve şok ile başvurduğu ve sıklıkla inotrop desteği verilerek yoğun bakım ünitesinde takip edildiği bilinmektedir (40,49). MIS-C'de solunum semptomları genellikle ön planda değildir, fakat bazen şok veya kardiyojenik pulmoner ödem ve nadiren doğrudan pulmoner tutulum nedeniyle görülebilmektedir. Bazı hastalarda solunum sıkıntısına bağlı noninvaziv/invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekebilmektedir (3,52). Mezenterik, servikal, aksiller gibi bölgelerde bildirilen lenfadenopati MIS-C'li çocuklarda bir enflamasyon belirtisi olarak sıklıkla kaydedilmiştir (3).

2.4.5. MIS-C'de Sistemik Tutulumlar

2.4.5.1. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Kardiyak sistem bulgusu MIS-C'de sık görülmektedir ve hastalığı şiddeti ile orantılı olduğu düşünülmektedir. Kardiyak değerlendirme için; elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzim tetkikleri (troponin, N-terminal pro-B tip natriüretik peptit (NT Pro-BNP)) ve ekokardiyografi (EKO) önerilmektedir (50).

Akut miyokardiyal disfonksiyon, MIS-C'li hastalarda en sık görülen kardiyak bulgudur (53). Birleşik Krallık ve İtalya'dan yapılan ilk vaka serilerinde, sekiz hastanın altısında ve on hastanın beşinde sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu olduğu

bildirilmiştir (38). Daha sonraki daha geniş vaka serilerinde, yaklaşık %50-60 oranında düşük LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) bildirilmiştir ve şokla başvuran hastalarda LV disfonksiyonu riski en yüksek olduğu belirtilmiştir (52–55). Hastaların yaklaşık %50'sinin şokla geldiği ve inotropik destek veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonuna (ECMO) ihtiyaç duyduğu görülmüştür (39,40,49). MIS-C hastalarında artmış troponin (%64-95) ve NT Pro-BNP (%73-95) de yaygın olarak bildirilmiş; bu durumun şok ve LV disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

MIS-C'de koroner arter dilatasyonu ve anevrizmalar da görülebilmektedir (40,49,52,55). Koroner arter anormalliklerinin insidansı raporlar arasında önemli ölçüde değişmektedir. Geniş serilerde çoğu hastaların %8-24'ünde koroner anormallikler bildirmiştir (53,56–59). Hastaların çoğunluğunda küçük anevrizmalar (z skoru 2,5-5) gösterilmiş olsa da büyük/dev anevrizmalar (z skoru ≥ 10) ve iyileşme döneminde gelişen anevrizmalar da nadiren vaka şeklinde bildirilmiştir (39,52). MIS-C'deki koroner arter dilatasyonu ve anevrizmasının, ateş ve dolaşan enflamatuvar mediyatörlerle ilişkili olabileceği veya KH'da görüldüğü gibi arter duvarının enflamasyonu ve bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (53).

MIS-C'de atrioventriküler (AV) blok dahil olmak üzere EKG anormallikleri ve aritmiler bildirilmiştir (38). Ayrıca ST segment değişiklikleri, QT uzaması ve T dalgası anormallikleri de bildirilmiştir (55).

Alta yatan kardiyak tutulumu olan yetişkinlerde şiddetli COVID-19 riskinin artması göz önüne alındığında, konjenital kalp hastalığı (KKH) olan hastaların da şiddetli enfeksiyon riskinin artmış olabileceği konusunda endişe vardır ancak yapılan bir vaka serisinde, KKH'nın MIS-C için net bir risk faktörü olarak ortaya çıkmadığı görülmüştür (53,60).

2.4.5.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal sistem tutulumu, MIS-C'de en sık sistem tutulumudur. Hastalar çoğunlukla karın ağrısı, ishal ve kusma gibi akut gastroenterit veya enflamatuvar barsak hastalığını andıran semptomlarla başvururlar (3,51). Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'nde yükseklikler veya pankreatik enzim yükseklikleri görülebilir (51) ve hastalarda pankreatit gelişebilir (61). Batın görüntülemelerinde en sık görülen

bulguların asit, mezenterik enflamasyon, bağırsak duvar kalınlaşması, hepatosplenomegali, periportal ödem ve ekojenitesi artmış böbrekler olduğu bildirilmiştir (62).

2.4.5.3. Mukokutanöz Sistem Tutulumu

MIS-C hastalarında en sık görülen mukokutanöz bulgular; döküntü, konjonktival kızarıklık, palmoplantar eritem, dudaklarda hiperemi, dudak çatlakları, periorbital eritem ve ödem, çilek dili, malar eritemdir (63). Eritematöz mukoz membranlar en sık görülen oral bulgudur; diğerleri oral ülseratif lezyonlar (aftöz stomatit), kuru, şiş, çatlak dudaklar ve çilek dilidir (64). MIS-C hastalarındaki döküntüler çoğunlukla makulopapüler tipte olmakla birlikte purpurik, morbilliform, ürtikeryal, skarlatiniform ve retiküler formlar da olabilmektedir (63).



(PAÜTF Çocuk Kardiyoloji arşivinden alınmıştır.)

Şekil 1. Bir MIS-C Hastasına Ait Çilek Dil Görünümü



(PAÜTF Çocuk Kardiyoloji arşivinden alınmıştır.)

Şekil 2. Oral Mukoza Değişiklikleri Olan Bir MIS-C Hastası



(PAÜTF Çocuk Kardiyoloji arşivinden alınmıştır.)

Şekil 3. Ürtikeryal Döküntü Örneği Olan Bir MIS-C Hastası



(PAÜTF Çocuk Kardiyoloji arşivinden alınmıştır.)

Şekil 4. Polimorfik Döküntü İzlenen Bir MIS-C Hastası

2.4.5.4. Hematolojik Sistem Tutulumu

COVID-19 enfeksiyonu yaygın endotel hasara ve yüksek fibrinojen, D-dimer, Faktör VIII seviyesi ve düşük antitrombin III ile sonuçlanan pıhtılaşma aktivasyonuna neden olur. Bu yüzden derin ven trombozları, pulmoner emboli, arteriyel tromboz, mikrovasküler tromboz ve felçler dahil olmak üzere yüksek oranlarda tromboembolik olaylarla ilişkilendirilmiştir. MIS-C hastalarında da benzer laboratuvar bulgularının olması nedeni ile yüksek tromboemboli riskine sahip olabileceği düşünülmektedir ancak tromboembolitik olaylar sık görülmemiştir (65). Ayrıca lenfopeni, nötrofili, anemi, trombositopeni, pansitopeni, hemoliz ve periferik yaymada saptanan şistositler de diğer hematolojik bulgular arasında izlenmektedir (3).

2.4.5.5. Nörolojik Sistem Tutulumu

MIS-C hastalarında sık görülen nörolojik semptomlar arasında baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, ensefalopati ve meningismus yer alır. Ayrıca, aseptik meningoensefalit gibi beyin dokusunu etkileyen durumlar da yaygındır (66,67). Bunun yanında, nörolojik bulgular arasında görme bozuklukları, fotofobi, sinirlilik, dizartri, disfaji ve kas güçsüzlüğü sayılabilir. Kranial sinir felci, diplopi ve periferik nöropati de hastalarda görülebilen daha nadir belirtiler arasındadır. Bunların yanı sıra, MIS-C vakalarında menenjit, inme, akut serebellit, felç, koma ve nöbetler gibi nörolojik bozukluklar daha az sıklıkla karşılaşılan ancak önemli durumlardır (66,67).

2.4.5.6. Pulmoner Sistem Tutulumu

Ağır COVID-19 hastalarında solunum semptomları yaygın olarak görülse de MIS-C hastalarında bu belirtiler oldukça nadirdir (43). Bazı MIS-C vakalarında ise nefes darlığı, takipne, öksürük, solunum sıkıntısı gibi semptomlar rapor edildiği bilinmektedir (68); ancak bu hastaların ilk akciğer grafileri çoğunlukla normaldir. Bazı durumlarda, akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de plevral efüzyon, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik pulmoner ödem, atelektazi ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve pnömoni ile uyumlu görüntüler gözlenmiştir (69). MIS-C hastalarındaki solunum sıkıntısı ve invaziv/noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı genellikle kalp disfonksiyonu ilişkilidir (3,51).

2.4.5.7. Renal Sistem Tutulumu

COVID-19 yetişkinlerde akut böbrek hasarı (ABH), proteinüri ve hematüri yaygın olarak gözlemlenmiştir (70). ABH, enfekte hastaların dörtte birinde görülmüş ve olumsuz bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır. Yapılan böbrek biyopsileri, değişen derecelerde tübüler nekroz ve nadiren glomerüler tutulum göstermiştir (71,72). Çocuklarda COVID-19 ile ilişkili böbrek komplikasyonları daha az belgelenmiş olup, akut tübüler nekroz, nefrotik proteinüri ve C3 glomerülopati gibi sorunlar rapor edilmiştir (71). MIS-C'li çocukların yaklaşık %20'sinde ABH gelişirken, bu vakaların %5-37'sinde diyaliz tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (72).

2.4.6. MIS-C'nin Tanımı

MIS-C hastalığı tanımlandıktan sonra CDC (73), DSÖ (74) ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TCSB) (75) birbirlerine benzer fakat birkaç farklı noktası bulunan MIS-C tanı kriterlerini yayınladılar.

CDC'ye göre 21 yaş ve altında olan; en az 24 saattir 38 °C ölçülen veya 24 saatten uzun süredir subjektif ateş bulgusu olan; laboratuvar parametrelerinde enflamatuvar belirteçleri (CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), IL-6 seviyelerinde yükselme, nötrofili, lenfositopeni, hipoalbuminemi) saptanan; kardiyovasküler, solunum, renal, nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, mukokutanöz sistemlerinden en az ikisinde tutulumu olan; hastane yatışı gerektiren şiddetli hastalığı olan; anlamlı ve alternatif başka tanısı olmayan; geçirilmiş veya mevcut SARS-CoV-2 kanıtı olan hastalar MIS-C kabul edilmektedir (73), (Tablo 1).

DSÖ'ye göre 20 yaşından küçük; en az üç gündür ateş yüksekliği olan; en az iki multisistem klinik belirtisi olan (döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya el, ayak veya ağızda mukokutanöz enflamasyon bulgusu, hipotansiyon veya şok, kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anomaliler, koagülopati kanıtının olması, akut gastrointestinal semptomlar); enflamatuvar belirteçleri yüksek; bakteriyel enfeksiyonların dışlandığı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı belirlenen vakalar MIS-C kabul edilmektedir (74), (Tablo 1).

TCSB'ye göre 21 yaş ve altında olan; 24 saatten uzun süren 38 °C ve üzeri ateş; subjektif ateş veya ailenin ateş varlığını bildirdiği; laboratuvar parametrelerinde enflamatuvar belirteçleri (CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6 seviyelerinde yükselme, nötrofili, lenfositopeni, hipoalbuminemi) saptanan; kardiyovasküler, solunum, renal, nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik sistemlerinden en az ikisinde tutulumu olan; hastane yatışı gerektiren şiddetli hastalığı olan, anlamlı ve alternatif başka tanısı olmayan; geçirilmiş veya mevcut SARS-CoV-2 kanıtı olan hastalar MIS-C kabul edilmektedir (75), (Tablo 1).

Tablo 1. CDC, DSÖ ve TCSB'ye göre MIS-C tanımları

KRİTER	CDC	DSÖ	TCSB
YAŞ	≤21 yaş	0-18 yaş	0-21 yaş
ATEŞ	>38 °C (Dökümente edilmiş) + ≥24 saat süren /beyan edilen	≥3 gün süreli ateş	≥24 saat + >38.0°C ölçülmüş/bildirilen
ENFLAMASYON BELİRTECİ	≥1 Belirteç CRP ↑ Sedimentasyon ↑ Prokalsitonin ↑ IL-6 ↑ Fibrinojen ↑ D-dimer ↑ Ferritin ↑ LDH ↑ Nötrofil Lenfositopeni Hipoalbuminemi	≥1 Belirteç CRP ↑ Sedimentasyon ↑ Prokalsitonin ↑	≥2 Belirteç CRP ↑ Sedimentasyon ↑ Fibrinojen ↑ D-dimer ↑ Prokalsitonin ↑ IL-6 ↑ Ferritin ↑ LDH ↑ Nötrofil Lenfositopeni Hipoalbuminemi
SİSTEMİK TUTULUM	Hastane Yatış Endikasyonu + ≥2 Sistem Tutulumu -Kardiyak Sistem: NT Pro-BNP Yüksekliği, Şok, Troponin Yüksekliği, Aritmi, EKO Anormallığı -Pulmoner Sistem: Pnömoni, ARDS, Emboli -Renal Sistem: ABH -Nörolojik Sistem: Konvülsiyon, Felç, Aseptik Meningit -Hematolojik Sistem: Koagülopati, D-Dimer Yüksekliği -Gastrointestinal Sistem: Karın Ağrısı, Kusma, İshal, İleus, Kanama, KCFT Yüksekliği -Mukokutanöz Sistem: Eritrodermi, Döküntü, Mukozit	≥2 Sistem Tutulumu -Cilt: Döküntü, Bilateral Nonpürülan Konjonktivit, Mukokutanöz Bulgular -Hipotansiyon/Şok -Kardiyak Disfonksiyon, Perikardit, Valvulit, EKO Anormallığı, NT Pro-BNP Yüksekliği, Troponin Yüksekliği -Koagülopati (PT, APTT uzaması, D-Dimer yüksekliği) -Akut GIS Semptomları (Diyare, Kusma, Karın Ağrısı)	≥2 Sistem Tutulumu -Kardiyak Sistem: NT Pro-BNP Yüksekliği, Şok, Troponin Yüksekliği, Aritmi, EKO Anormallığı -Pulmoner Sistem: Pnömoni, ARDS, Emboli -Renal Sistem: ABH -Nörolojik Sistem: Konvülsiyon, Felç, Aseptik Meningit -Hematolojik Sistem: Koagülopati, D-Dimer Yüksekliği -Gastrointestinal Sistem: Karın Ağrısı, Kusma, İshal, İleus, Kanama, KCFT Yüksekliği -Mukokutanöz Sistem: Eritrodermi, Döküntü, Mukozit
SARS-COV-2 İLİŞKİSİ	Mevcut veya Yeni Bulgu (≥1 Adet) -PCR pozitifliği -Seroloji pozitifliği -Antijen testi pozitifliği -Son 4 haftada temas öyküsü	COVID-19 Lehine Kanıt (≥1 Adet) -PCR pozitifliği -Seroloji pozitifliği -Antijen testi pozitifliği -Muhtemel COVID-19 teması	Geçirilmiş veya Yeni SARS-CoV-2 Kanıtı (≥1 Adet) -RT-PCR pozitifliği -Seroloji pozitifliği -Antijen testi pozitifliği -Semptomlardan önceki 4 haftada SARS-CoV-2 teması
DIŞLAMA KRİTERİ	Alternatif başka bir tanı olmaması	Saptanabilen mikrobiyal bir nedenin olmaması	Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi)

Mevcut tanımlamalar hastalığın ilk tanımlanmasından sonra yapıldıktan sonra izlem süresince hastalık anlaşıldıktan sonra 2022'de CDC ve Eyalet ve Bölge Epidemiyologları Konseyi (CSTE) 1 Ocak 2023 tarihinde yürürlüğe giren yeni bir sürveyans vaka tanımı oluşturmuştur (44). Bu tanımlamaya göre; 21 yaşının altında olan, 38 °C ve üzeri ateşi olan, enflamatuvar belirteçlerden CRP yüksekliği olan, en az iki sistem tutulumu olan (kardiyak, mukokutanöz, gastrointestinal, hematolojik sistem ve şok), SARS-Cov-2 pozitifliği kanıtlanan, COVID-19 pozitif kişi ile yakın teması olan, ölüm belgesinde MIS-C ile ölüm kanıtlanmış ve alternatif tanısı olmayan hastalar MIS-C tanısı almaktadır (44), (Tablo 2).

Tablo 2. CDC ve CSTE'ye Göre Yeni MIS-C Tanımı

MIS-C tanısı için, <21 Yaş ve alternatif tanı yokluğunda aşağıdaki kriterler karşılanmalıdır.		
Klinik Kriterler	Ateş	≥38°C
	Klinik Şiddet	Hastaneye yatış veya Ölüm
	Enflamatuvar Belirteç	CRP >3,0 mg/dL
	Sistem Tutulumu (≥2 adet)	-Kardiyak Sistem: LVEF<%55, Koroner Arter Anevrizması -Mukokutanöz Sistem: Döküntü, Mukozal İnflamasyon -Gastrointestinal Sistem: Karın Ağrısı, Kusma, İshal -Hematolojik Sistem: Trombositopeni, Lenfopeni -Şok (klinisyen tarafından tanımlanması yeterli)
Laboratuvar Kriterleri	SARS-CoV-2 Pozitifliği	60 gün içinde PCR, antijen testi veya antikor testiyle doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu
Epidemiyolojik Bağlantı	COVID-19 Pozitif Kişiyle Yakın Temas	Hasta, hastaneye yatıştan önceki 60 gün içinde COVID-19 pozitif biriyle yakın temas kurmuş olmalıdır.
Ölüm Belgesi Kriterleri	MIS-C ile Ölüm	21 yaş altı hastanın ölüm belgesinde, MIS-C'nin doğrudan ölüm nedeni olduğu belirtilmelidir.

2.4.7. MIS-C'nin Ayırıcı Tanısı

MIS-C hastaları ile KH ve TSS gibi iyi tanımlanmış diğer sendromlar arasındaki benzerlikler mevcuttur ve bu durum patogenezle ilgili hipotezler oluşturulmasına olanak tanımakta ve tedaviye rehberlik etmeye yardımcı olabilmektedir. Tablo 3'te MIS-C, KH, Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu (KHSS) ve TSS arasındaki ortak klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmaktadır (3), (Tablo 3).

Tablo 3. MIS-C, KH, KHSS ve TSS Karşılaştırılması

Özellikler	MIS-C	KH	KHSS	TSS
Hipotansiyon	+	-	++	++
Mukozal Membran Tutulumu	±	+	+	±
Döküntü	+	+	+	Genellikle Eritroderma
Lökosit Değişiklikleri	Nötrofili, Lenfopeni	Nötrofili	Nötrofili	Nötrofili
Trombosit Sayısı	↓	↓, Normal veya ↑	↓, Normal veya ↑	↓
PT/PTT	↑	Normal	Normal veya ↑	↑
Fibrinojen	↓, Normal veya ↑	Normal	Normal veya ↑	↓
D-Dimer	↑	Normal	↑	↑
ALT	Normal veya ↑	Normal veya ↑	Normal veya ↑	Normal veya ↑
Kreatinin	↑	Normal	↑	Normal
Troponin	↑	Normal	↑	YV
NT Pro-BNP	↑↑	Normal veya ↑	↑↑	YV
Ferritin	↑	Normal	↑	Normal
CRP	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Koroner Arter Anevrizması/ Dilatasyonu	++	+	+	-
Ventrikül Disfonksiyonu	++	-	++	Nadir
Kardiyak Kapak Yetmezliği	++	-	++	Nadir

Kısaltmalar: +, genellikle mevcuttur; ++, hemen hemen her zaman mevcuttur; -, genellikle mevcut değildir; ±, mevcut olabilir veya olmayabilir; ↑ artmış; ↑↑, çok artmış; ↓ azalmış; YV, yetersiz veri

2.4.7.1. Kawasaki Hastalığı

Kawasaki Hastalığı, koroner arterleri etkileyen bir vaskülit olup, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen kalp hastalıklarının en yaygın nedenlerinden biridir (76). KH hastalarında genellikle döküntü, servikal lenf nodu büyümesi ve oral/oküler mukozal değişiklikler görülürken, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi birçok organın da etkilenebildiği bilinmektedir. KH, CRP seviyelerindeki artışla birlikte nötrofil ağırlıklı lökositoz ve trombositoz eğilimindedir, trombositopeni ise nadirdir (77). KH'nin kardiyak etkileri MIS-C'den farklıdır; MIS-C hastalarında kardiyak disfonksiyon ve hipotansiyon daha sık görülürken, KH'de koroner arter anormallikleri daha yaygındır. KH'nin kesin nedeni henüz bilinmemekle birlikte, viral enfeksiyonların genetik yatkın çocuklarda bu hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (78).

KH'deki enflamatuvar süreçlerin tetikleyicilerini anlamaya yönelik kapsamlı araştırmalara rağmen, hastalığın kesin nedeni henüz keşfedilememiştir. Ancak, viral enfeksiyonların genetik yatkınlığa sahip çocuklarda enflamatuvar bir yanıtı tetikleyebileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Özellikle, solunum virüslerinin kış ve ilkbahar aylarında yaygın olması ve bu dönemde KH vakalarının artışı göstermesi, viral bir tetikleyici olasılığını desteklemektedir. Ayrıca, önceden var olan bağışıklık zayıflığına sahip küçük çocukların hastalığa daha yatkın olduğu gözlemlenmiştir (77).

KH'li çocukların tedavisi genellikle IVIG uygulaması ve yüksek doz aspirin ile yapılmaktadır. Bazı durumlarda, ek immünmodülatör ilaçlar da kullanılabilir. IVIG'nin nasıl etki gösterdiği tam olarak anlaşılammış olsa da bu tedavi yönteminin T-düzenleyici hücreler üzerinde immünmodülatör etkiler yaratabileceği düşünülmektedir (79).

Kawasaki hastalığı şok sendromu (KHSS) ise KH'nin %5'inden azını oluşturan bakteriyel sepsise benzeyen şok/hipotansiyon ile gelen tablodur. KH'li çocuklara göre olan hastaların daha yüksek nötrofil sayısı ve CRP seviyeleri, daha düşük trombosit sayıları ve hemoglobin seviyeleri mevcuttur. Ayrıca koroner arter dilatasyonu ve kardiyak ventriküler fonksiyon anormalliklerine sahip olma olasılıkları daha yüksektir. KH hastalarının bu alt kümesi, yeni tanımlanan MIS-C ile çeşitli benzerliklere sahiptir (3).

2.4.7.2. Toksik Şok Sendromu

Toksik Şok Sendromu (TSS), immün sisteminin kontrolsüz bir şekilde aktifleşmesine yol açan süperantijenler adı verilen proteinlerin, T hücrelerini seçici olmaksızın uyararak büyük miktarda sitokin salınımına neden olmasıyla ortaya çıkar. Staphylococcus aureus ve Streptococcus pyogenes gibi bazı bakteri türlerinin bu tür süperantijenler üreten ekzotoksinler salgıladığı bilinmektedir. Bununla birlikte, virüsler de süperantijen rolü üstlenebilir. TSS'nin klinik tablosu genellikle hipotansiyon, yaygın eritrodermik döküntü, mukozal tutulum ve böbrek, karaciğer, hematolojik, solunum, kas ve sinir sistemi gibi birçok organın disfonksiyonu ile karakterizedir. TSS'nin tedavisi genellikle sıvı resüsitasyonu, tetikleyici enfeksiyona yönelik antimikrobiyal ajanların kullanımı ve dirençli hipotansiyonu olan hastalarda IVIG uygulamasını içerir. IVIG'in etkili mekanizmaları arasında bakteriyel

süperantijenlerin nötralizasyonu ve aşırı aktif bağışıklık yanıtının baskılanması yer almaktadır (80).

TSS'li hastalarda, KHSS hastalarına kıyasla normal hemoglobin seviyeleri, daha düşük trombosit sayıları ve daha yüksek kreatinin değerleri yaygın olarak görülür. Öte yandan, KHSS'li hastalarda ise TSS'ye kıyasla EKO'da koroner arter değişiklikleri, valvülit ve ventriküler fonksiyon bozuklukları daha sık gözlemlenmektedir (3).

2.4.7.3. Hemofagositik Lenfositosis/Makrofaj Aktivasyon Sendromu

Hemofagositik lenfositosis (HLH), vücudun aşırı ve kontrol edilemeyen bağışıklık tepkisiyle ortaya çıkan ciddi bir durumdur. Primer HLH, bağışıklık hücrelerinin düzgün çalışmasını sağlayan genetik anormalliklerden kaynaklanır ve bu sitotoksik CD8+ lenfositlerin ve doğal killer hücrelerin işlev bozukluğuna yol açar. Bu hücrelerin görevlerini yerine getirememesi, immün sisteminin aşırı aktif hale gelmesine neden olarak sitokin fırtınasına yol açar. Özellikle IFN- γ , IL-18 ve IL-1 gibi enflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyeleri, immün sistemdeki diğer hücreleri de aktive ederek organ hasarına ve hemofagositoza neden olur. Sekonder HLH, enfeksiyonlar, maligniteler veya otoimmün durumlar gibi çeşitli nedenlerle tetiklenir (3). HLH'nin sonucunda ortaya çıkan ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak adlandırılan otoenflamatuvar durum ise otoimmün süreçlerde ortaya çıkar ve ateş, splenomegali, sitopeni, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi ile karakterizedir (3,81). MIS-C ve MAS'ta ortak enflamatuvar özellikler olsa da MIS-C hastalarında kalp tutulumu, gastrointestinal semptomlar ve nötrofil MAS'a göre daha sık görülür. Laboratuvar bulguları açısından bakıldığında, MAS hastalarında ferritin seviyeleri daha yüksek, fibrinojen seviyeleri ise daha düşük izlenir. Ayrıca, MIS-C'li hastalarda kalp fonksiyonlarında anlamlı düşüşler gözlemlenirken, MAS hastalarında bu daha nadirdir (81,82).

2.4.8. MIS-C Hastalarında Yönetim

MIS-C'li hastalar, hızla ciddi hastalık ve hipotansiyon geliştirme riski taşıdığından, pediatrik yoğun bakım imkânları bulunan bir merkezde tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu hastalarda genel enflamasyon, multisistem tutulumları ve olası enfeksiyonlar için laboratuvar testleri yapılması uygundur. Özellikle kardiyak

fonksiyonlar, solunum durumu, nörolojik bulgular ve böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi büyük önem taşır (3). Organların tutulduğu duruma göre, pediatrik yoğun bakım uzmanlarıyla birlikte kardiyoloji, romatoloji, enfeksiyon hastalıkları, immünoloji ve nöroloji uzmanlarının erken dönemde konsültasyonuna başvurulması düşünülmelidir. Bu hastalarda dikkat edilmesi gerekenler Tablo 4'te özetlenmiştir.

SARS-CoV-2 için pozitif bir testin veya pozitif bir epidemiyolojik maruziyetin bulunmaması durumunda, alternatif tanıların değerlendirilmesini önerilmektedir. Seroloji 2-4 hafta sonra tekrarlanabilir ve eğer sonuçlar negatifse ancak şüphe yüksekse seroloji farklı bir test kullanılarak tekrarlanabilir. Evdeki temaslıların test edilmesi aynı zamanda maruziyetin kanıtlarını da ortaya çıkarabilir (3,81).

Kısa süreli ateşi olan (<4 gün), kritik düzeyde hasta olmayan ve çoklu sistem tutulumu göstermeyen çocuklarda ilk değerlendirmenin ayaktan yapılması önerilmektedir. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, CRP, sedimantasyon hızı (ESR), idrar tahlili ve SARS-CoV-2 nazofarengeal PCR ve serolojiyi içeren bir ön laboratuvar çalışması, daha ileri değerlendirme veya hastaneye yatışın gerekli olup olmadığına karar vermek için yardımcı olabilmektedir. Semptomlara neden olabilecek diğer ateş nedenleri (örn. solunum yolu virüsleri, streptokok farenjit) dışlanmalıdır. İnatçı ateşi veya yeni semptomları olan çocuklar için, klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri her 24 saatte bir ayaktan tekrarlanmalıdır. Anormal laboratuvar değerleri veya klinik durumdaki değişik olan hastalar yatış için değerlendirilmelidir. Ayrıca genel durum bozukluğu, şok, multiorgan yetmezliği gibi ciddi klinik tabloda olan hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir (82,83).

Tablo 4. MIS-C Hastalarında İzlem Önerileri

ÖNERİLER	
KARDİYAK VE SOLUNUM	Solunum ve kardiyolojik fonksiyonları izleyebilecek bir birimde izlenmeli
LABORATUVAR	-Tam kan sayımı -BFT, elektrolitler -KCFT (ALT, AST, albümin, bilirubin) -Kardiyak belirteçler: Troponin, BNP -İdrar kültürü ve idrar tahlili -Laktatlı kan gazı -Enflamasyon belirteçleri: ESR, CRP, Prokalsitonin, Ferritin, Trigliseritler, IL-6 -Koagülasyon paneli: PT, aPTT, Fibrinojen, D-dimer -Kreatinin kinaz, LDH -Kan kültürü -SARS-CoV-2 için seroloji -SARS-CoV-2, RT-PCR (nazofarengeal sürüntü/ alt solunum yolu örneği/ dışkı örneği) -Ek çalışmalar: Solunum patojen paneli, miyokardit için viral kan PCR'ları veya serolojiler, HLH için genetik testler
GÖRÜNTÜLEME	-Akciğer Grafisi -Batın Ultrasonu -BT taraması (septomlara göre)
EKG	12 derivasyonlu EKG
EKO	Transtorasik EKO
ERKEN KONSÜLTASYON	Yoğun Bakım Kardiyoloji Romatoloji Enfeksiyon Hastalıkları Alerji/İmmünoloji Nöroloji

2.4.9. MIS-C Hastalarında Tedavi

MIS-C hastalarında tedavinin amacı, yaşamı tehdit eden durumları kontrol altına almak ve sistem tutulumunu düzeltmek için enflamasyonu baskılamak ve mortalite ile morbiditeyi azaltmaktır.

IVIG ve kortikosteroidler, MIS-C hastalarında hiperenflamasyonu baskılamak için ilk tercih edilen immünmodülatör tedavi yöntemleridir (51). Bununla birlikte, MIS-C için en etkili birinci basamak tedavinin hangisi olduğunu belirlemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Jonat ve ark. tarafından yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışması, MIS-C hastalarında kortikosteroidler ve IVIG'in erken kullanımının hastanede kalış süresinin önemli ölçüde kısalttığını ve bundan yola çıkarak; MIS-C'li çocukların hem IVIG hem de kortikosteroidlerle erken tedavi edilmesinin önemini göstermişlerdir (84).

IVIG'in hiperenflamasyonu tedavi etmede; nötrofil öldürme ve ardından IL-1 β inhibisyonu, kompleman birikimi, T hücre inhibisyonu ve endotel hücre baskılanması dahil olmak üzere birden fazla teorize edilmiş etki mekanizması vardır. IVIG'in diğer hastalıklarda olduğu gibi MIS-C hastalarında da otoantikör üretimini inhibe etmesi veya temizlenmesini hızlandırmak için doğrudan otoantikörleri nötralize ettiği düşünülmektedir (83). IVIG kullanımı çeşitli çalışmalarda %80-100'e kadar yükselmiş ve bu hastalarda düşük mortalite oranları görülmüştür (83,85–87). Şok veya multiorgan yetmezliği olmayan stabil MIS-C hastaları ve kortikosteroidler için kontrendikasyonları olan hastalar için IVIG monoterapisi tercih edilebilir. Ayrıca MIS-C'yi KH'den ayırmak zor olduğundan; tanı ve tedavideki gecikme durumunda kardiyojenik şok gelişebileceğinden; KH fenotipi ve koroner arter lezyonları olan hastalarda IVIG özellikle ilk tedavi olarak önerilmektedir (83). Amerikan Romatoloji Derneği, hastanede yatan ve/veya KH kriterlerini karşılayan hastalara IVIG tedavisi uygulanmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca, şok ve kardiyak tutulum belirtileri göstermeyen hastaların IVIG tedavisi öncesinde izlenmesi gerektiği, ancak enflamatuvar belirteçlerin yüksek kalması ve ateşin devam etmesi durumunda IVIG tedavisi uygulanabileceği belirtilmektedir. IVIG tedavisinin yüksek dozda (2 g/kg) uygulanması önerilmektedir. Tedavi öncesinde hastanın kardiyak durumu mutlaka kontrol edilmeli ve kardiyak disfonksiyonu olan hastalar IVIG alırken dikkatle izlenmeli, gerektiğinde diüretik tedavi uygulanmalı veya dozlar bölünerek verilmelidir. İlk IVIG tedavisinin etkili olmaması durumunda; aseptik menenjit, hacim yüklenmesi, nötropeni, hemolitik anemi ve diğer yan etki riskleri nedeniyle ikinci bir IVIG tedavisi önerilmemekte, bunun yerine diğer immünmodülatör tedavilerin ayarlanması önerilmektedir (50).

Kortikosteroidler; immünmodülatör tedavide IVIG ile birinci basamak tedavinin diğer ayağıdır. Glukokortikoidler; sitokin üretimini engellemek için proenflamatuvar genleri aktive ederek bağışıklık ve endotel hücreleri üzerinde etkili olan güçlü immünmodülatörlerdir. Ayrıca; bağışıklık hücresi aktivitesinde ve enflamasyonda bir azalmaya yol açarak hastaların enflamasyon yanıtını kontrol etmede faydalı olduğu varsayılmaktadır (83,88). Glukokortikoidlerin muhtemelen sitokin fırtınalarının özelliklerini tedavi etme etkilerinin bir sonucu olarak, çeşitli gözlemsel çalışmalarda MIS-C hastalarında fayda gösterdiği görülmüştür (89). Bu nedenle düşük-orta

dozlarda (1-2 mg/kg) glukokortikoidlerin birçok MIS-C hastasının tedavisinde yeterli olduğu belirtilmiştir. IVIG ve düşük doz glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen veya yoğun bakımda takip edilip inotrop desteği gerektiren hastalarda, glukokortikoid tedavisi yüksek dozlarda (10-30 mg/kg) verilebilir. Steroid tedavisi verilen dozdan bağımsız olarak rebound enflamasyonu önlemek için iki-üç hafta içerisinde azaltılarak kesilmelidir (50). Avrupa KH kılavuzlarına göre, IVIG'den ≥ 48 saat sonra ateş veya kalıcı enflamasyon, Kobayashi skoru ≥ 5 , sekonder HLH özellikleri (örn. ferritin > 500 ng/mL), şok, yaş < 1 veya tanı anında koroner veya periferik anevrizmalar ile tanımlanan şiddetli KH özellikleri olan çocuklar için kortikosteroidler düşünülmelidir (3).

Antiplatelet ve antikoagülan tedaviler; MIS-C'nin tedavisinde immünmodülatör ilaçlar ile birlikte kullanılmaktadır. Aspirin gibi antiplatelet ajanlar KH kliniği olan hastalarda kullanılmalıdır. Amerikan Romatoloji Derneği bu hastalarda düşük doz (3-5 mg/kg) aspirin başlanmasını önermektedir. Aktif kanaması veya kanama riski yüksek olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Aspirin tedavisi trombositoz olan hastalarda trombosit sayısı normale dönene kadar; EKO'sunda koroner arterlerde anormallik olan hastalarda ise EKO normal olana kadar devam edilmelidir. EKO'da koroner arter Z skoru > 10 olan hastalar ile orta ve şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar tromboz için yüksek riskli gruptadırlar. Bu hastalarda aspirin tedavisi ile enoksaparin tedavisi de başlanmalı ve en az 14 gün süre ile tedaviye devam edilmelidir (50).

Anakinra; IL-1 reseptör antagonisti bir ilaçtır. IVIG ve glukokortikoidlere dirençli hastalar için önerilen bir tedavidir. Amerikan Romatoloji Derneği bu hastalarda yüksek doz (> 4 mg/kg/gün) verilebileceğini belirtmiştir. Ek olarak uzun süreli glukokortikoid kullanması kontrendike olan hastalarda da anakinra tedavisi düşünülebilir (50). Tocilizumab, refrakter KH ortamında kullanılmış bir IL-6 inhibitörüdür, ancak bir raporda tedaviyi takiben dört hastadan ikisinde hızlı koroner arter anevrizması gelişimi gösterilmiştir, bu da KH hastalarında bu ajanla dikkatli olunmasını önermektedir. Bu ilişkiye yönelik kanıtların zayıf olduğunu ve yetişkinlerde büyük hücreli vaskülit tedavisinde tosilizumab ile elde edilen olumlu sonuçlarla çeliştiğini belirtmek önemlidir (3).

Şok gelişen hastalarda şok protokollerine göre tedavi düzenlemesi yapılmalıdır. İntravenöz sıvı tedavisine rağmen şok kliniğinde olan hastalara adrenalin ve noradrenalin gibi ajanlarla inotrop desteği sağlanabilir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda adrenalin tercih edilebilir. Hastalar; hastalığın aktivitesinin yoğun olduğu dönemlerde özellikle aritmi, emboli gibi komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalı, monitorize edilerek izlenmeli, EKG tekrarı, EKO tekrarı ve kardiyak enzim düzeylerinin takibi yapılmalıdır (2,90).

SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip bir nükleotid analogu olan remdesivir ile antiviral tedavi, SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hastalar için düşünülebilir. PCR negatif olan hastalar için faydalı olması muhtemel değildir, çünkü çalışmalar hastalığın erken döneminde uygulandığında faydasının en yüksek olduğunu göstermiştir (46)

Hastaların çoğunun bakteriyel sepsis ile uyumlu klinik özellikler ve laboratuvar bulguları ile başvurduğu göz önüne alındığında, geniş antimikrobiyallerle başlangıç tedavisi uygundur. Ancak, bir hastada MIS-C olduğu anlaşıldığında ve bakteri kültürleri negatif çıktığında antimikrobiyal tedavinin kesilmesini önerilir (3).

2.4.10. MIS-C Hastalarında İzlem

Genel durumu iyi olan bir çocuk için enflamasyon belirteçlerinde gerilemenin ve stabil kardiyak fonksiyona sahip olması ve 24-48 saattir ateş ve kan kültüründe üreme olmaması, oral alımı tolere edebilmesi ve oksijen ihtiyacının olmamasının hastaneden taburcu olma kriterleri olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (91). Koroner arter anevrizmaları hafif hastalık seyrinden sonra bile görülebildiğinden, EKO takip sırasında önemli bir değerlendirme yöntemidir. Hastaların taburcu olduktan bir-iki hafta ve altı hafta sonra klinik olarak izlenmesi gerektiği belirtilmiştir (91). Miyokard hasarı açısından tanı anından itibaren altıncı aya kadar izlem önerilmektedir (92). Jose ve ark.'nın yaptığı bir derlemede; 2020-2022 yılları arasında yayımlanan 11 çalışma incelenmiş. 343 hastanın taburculuk sonrası kardiyak izleminde; ilk takip vizitlerinde, hastaların %2-13'ünde düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) devam ederken, %3-28'inde koroner arter dilatasyonu gözlemlenmiş. İkinci takipte ise hastaların %3-4'ünde düşük LVEF devam etmiş, ancak çoğu hasta iyileşme

göstermiştir. Bazı çalışmalarda, takiplerde koroner arter genişlemesinin tamamen çözüldüğü rapor edilmiştir (93).

2.5. Tenascin-C

Tenasciner; tenascin-C, R, X ve W şeklindeki 4 üyeden oluşan büyük bir hücre dışı matris (ECM) glikoprotein ailesidir (94). Tenascin-C (TNC), tenascin gen ailesinin kurucu üyesidir. Glioblastomlar, miyotendinöz bağlantı ve gelişen merkezi sinir sistemi üzerine araştırma yapan bilim insanları tarafından bağımsız olarak keşfedilmiştir ve adını, TNC'nin belirgin olarak eksprese edildiği iki bölgeyi olan tendon ve embriyodan alır. 'C' harfi ise önceki adı olan "sitotaktin"den türetilmiştir (95). TNC, tenascin ailesinin en karakterize üyesi olmakla birlikte aynı zamanda trombosondin-1 ve SPARC (salgılanan asidik ve sistein bakımından zengin protein; osteonektin) ile matrisellüler protein ailesinin orijinal bir üyesidir (96). Tenascin-C heksamerik yapıya sahiptir ve multimodüler yapısı, farklı bağlanma bölgeleri sayesinde hücre yüzey reseptörleri ve diğer hücre dışı matris bileşenleri ile etkileşimini sağlar. Spesifik olarak, fibronektin ve proteoglikanlar gibi matris bileşenlerine bağlanabilir (95).

Karmaşık bir yapıya sahip olan TNC, hücreler ve ECM bileşenleri, integrinler, fibronektin ve büyüme faktörleri gibi çeşitli yapılarla etkileşime girer. Özellikle doku gelişimi, yara iyileşmesi ve enflamasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar. Tenascin-C, hücre yapışmasını modüle eder ve hücre sinyal yollarını etkiler. Özellikle, hücre göçü, proliferasyonu ve doku onarımında önemli roller üstlenir (95,96). Akciğer, karaciğer ve böbrek gibi organlarda toll-like reseptör 4 (TLR4) ve integrin reseptörleri ile etkileşim yoluyla kronik enflamasyonu ve fibrozisi indükler. TNC, enflamatuvar NF- κ B sinyal yoluyla etkileşim yoluyla proenflamatuvar sitokin üretimini indükler (8). TNC'nin gen ekspresyonu embriyonik gelişim sırasında yaygın olarak bulunurken, yetişkin dokularda daha sınırlı bir dağılım gösterir ve genellikle kök hücre nişlerinde ve enflamasyon bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Ayrıca, TNC çeşitli patolojik durumlarda, özellikle kronik enflamasyon ve kanserle ilişkilendirilmiştir (95,96).

TNC'nin patolojik koşullardaki ekspresyonu kalpteki fibroblastlarda belirgindir ve TNC'nin kardiyak patofizyolojideki rolü, enflamasyon ve kalp doku onarımını

düzenleme yeteneği ile ön plana çıkmaktadır (6,97). Özellikle miyokard hasarı sonrasında artan TNC seviyeleri, olumsuz ventriküler yeniden şekillenme ve kötü prognoz ile ilişkilendirilir (6,97). Bununla birlikte TNC'nin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların çelişkili sonuçlar da vardır (6,98). Örneğin, aterosklerozda TNC, TLR4 bağımlı köpük hücre (lipid yüklü makrofajlar) oluşumunu artırarak aterojenik bir rol oynayabilmektedir (97). Bununla birlikte, TNC'nin eksik olduğu durumlarda mast hücre birikimi ve plak içi kanama gibi anti-aterojenik etkiler gözlemlenmiştir. Bu çelişkili bulgular, TNC'nin hastalık tetikleyici, hastalığı önleyici veya nötr roller oynayabileceğini göstermektedir (6).

Enflamasyonun çeşitli kalp hastalıklarının patofizyolojik süreçlerindeki önemli rolü, ilk kez 1990 yılında kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek TNF seviyelerinin rapor edilmesinden bu yana dikkat çekmektedir (99). Çeşitli enfeksiyöz patojenler veya iskemi ve hemodinamik aşırı yüklenme gibi çevresel yaralanmalar, farklı türde enflamatuvar/immün yanıtlara neden olur. Enflamasyon, anormal koşullara adaptasyonu kolaylaştıran ve homeostazı ve kardiyovasküler fonksiyonu geri kazandıran bir yanıttır. Bununla birlikte, düzensiz enflamasyon kollateral miyokardiyal hasara yol açarak sonuçta ilerleyici ventriküler disfonksiyon ve olumsuz ventriküler yeniden şekillenme ile sonuçlanır (98).

TNC de miyokard infarktüsü, hipertansif kardiyomiyopati, viral veya otoimmün miyokardit ve dilate kardiyomiyopati gibi çeşitli enflamatuvar kalp hastalıklarında önemli bir rol oynar Klinik çalışmalarda, yüksek TNC seviyelerinin kalp hastalıklarında olumsuz yeniden şekillenme ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. TNC'nin, miyokard hastalığı koşullarının sınıflandırılmasında ve uygun tedavi yöntemlerinin seçiminde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılması üzerinde durulmaktadır (6).

Saint Louis Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada; 20 COVID-19 hastası ve sekiz sağlıklı bireyin plazma örneklerinde eksozomlar ayrıştırılmış ve COVID-19 hastalarından alınan eksozomların, TNC ve fibrinojen- β (FGB) proteinlerini içerdiği ve bu proteinlerin, NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek proenflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6 ve CCL5) üretimini artırdığı bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda;

COVID-19 plazmasından izole edilen eksozomların uzak organlarda sitokin üretimini tetiklediğini ve bunun TNC ve FGB ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (8).

2.6. Osteopontin

"Kemik" anlamına gelen "osteo" ve "köprü" anlamına gelen "pontin" kelimelerinin birleşiminden oluşan osteopontin (OPN), sağlıkta önemli rollere sahiptir (9). Franzén ve arkadaşları tarafından kemik dokusunda tanımlanan ilk hücre dışı matriks proteini olan OPN, yüksek oranda fosforile bir glikoproteindir (9,100). OPN'nin bir arginin-glisin-aspartik asit bağlama bölgesi, iki heparin bağlama bölgesi, bir trombin bağlama bölgesi ve bir kalsiyum bağlama bölgesi olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca matriks metalloproteaz 3 ve 7 (MMP-3,7) de OPN ile bağlantılıdır. Osteopontin, N-terminal ve C-terminal olmak üzere iki terminal bölgeye sahiptir. C-terminali iki heparin molekülünün yanı sıra CD44 varyantlarını da bağlarken, N-terminali integrin reseptör bağlanma bölgelerini içerir (9,101).

Osteopontin tükürük, süt, safra, dişin dentin tabakası, böbrek, beyin, kemik iliği, endotel hücresi, düz kas hücreleri, iskelet kası hücresi, meme bezi hücreleri, koryonik villus, uterusun desidua tabakası, iç kulaktaki gangliyonlar, tükürük bezleri, safra ve pankreas yolları gibi çok sayıda dokuda bulunur (103). Ayrıca, kemik dokusundaki OPN, kemik yapılımasında rol oynayan osteoblast ve osteoklastlardan salgılanmaktadır. Bununla birlikte, osteoklastlardan salgılanan OPN'nin hidroksiapatiti inhibe ettiği bilinmektedir, bu da OPN'nin kemik yıkımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (102).

Farklı çalışmalar OPN'nin enflamasyon durumunda makrofajları ve T hücrelerini arttırdığını göstermiştir (9,10,102–104). Ayrıca, OPN'nin ektopik kalsifikasyonu ve aşırı mineralizasyonu baskıladığını, yara iyileşmesinde ve böbrek taşı oluşumunu önlemede aktif rol aldığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (9,105). Bununla birlikte, OPN'nin olumlu etkilerini gösteren birçok çalışmanın yanı sıra, tümör gelişimi ve metastaz sırasında OPN salınımını artması gibi olumsuz etkilerini ele alan çalışmalar da mevcuttur (9,105–107).

OPN salınımının modülasyon mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da salınım seviyelerinin farklı hücre tiplerinde farklı olduğu bildirilmektedir (9). Ayrıca, yaralanma ve enfeksiyon durumunda artan OPN salınımı

sitokinlerle ilişkilidir ve makrofajlar, tümör nekroz faktörü- α (TNF α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) OPN genlerinin transkripsiyonunu ve salınımını uyarır (103).

Osteopontin farklı mekanizmalarla enflamasyon, biyomineralizasyon, kardiyovasküler hastalıklar, hücresel canlılık, kanser, diyabet ve böbrek taşı hastalığında önemli roller üstlendiği bildirilmiştir (9). Enflamasyon sürecinde makrofajlardan, aktive T hücrelerinden, epitel ve endotel hücrelerinden ve düz kas hücrelerinden OPN salınımında artış olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte OPN, enflamasyon alanlarında makrofaj ve T hücrelerinin artışında rol alır (102). OPN glikoproteinlerinin enflamasyon sürecindeki rollerine odaklanan birçok çalışma bulunmaktadır ve bunların sonucunda akut ve kronik enflamatuvar hastalıklarda enflamasyonu artırabileceği düşünülmektedir (104).

Yapılan bir çalışmada akut ve kronik miyokardit hastalarında, makrofajlarda aktif enflamatuvar süreçleri gösteren yüksek OPN ekspresyonu bulunmuş. Dolayısıyla kardiyak OPN ekspresyonu, fibrozis ve kalbin yeniden şekillenmesinden önce devam eden kardiyak enflamasyonu gösteren bir biyobelirteç olarak düşünülmüştür (10) .

COVID-19 pozitif erişkinlerde yapılan bir çalışmada; hastalar hafif-orta ve ağır şiddette hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve osteopontin düzeyleri incelenmiş. Kritik hastalarda OPN seviyeleri, hafif hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgularla, OPN'nin COVID-19'un kötüleşen klinik seyrini öngörmede etkili bir biyobelirteç olabileceğini düşünmüşlerdir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli olarak planlandı ve Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bilim dalınca MIS-C tanısı ile yatırılarak tedavi verilen hastalarda yapıldı. Hastalar tanı anında Pamukkale Üniversitesi Çocuk Acil Servisi, Çocuk Kardiyoloji Servisi ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde; altıncı ayda Çocuk Kardiyoloji Polikliniğinde prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma planlandıktan sonra Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Evrak Tarih ve Sayısı: 11.02.2022-E.168768). Çalışmaya dahil edilen çocukların aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve Helsinki Bildirgesi öncülüğünde oluşturulan imzalı onamları alındı. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

3.1. HASTALARIN BELİRLENMESİ

Hastalara MIS-C tanısı TCSB (77) ve CDC (112) kılavuzlarına göre konuldu.

Dahil Edilme Kriterleri

- 0-21 yaş arası MIS-C hastaları
- Aileden rıza ve onam alınması

Dışlama Kriterleri

- Bilinen konjenital veya edinilmiş kalp hastalığı olanlar
- EKO'da konjenital kalp hastalığı saptananlar
- Kronik hastalığı olanlar
- Bilinen otoenflamatuvar hastalığı olanlar
- Aktif malignite tanısı ve tedavisi
- Yakın tarihli cerrahi girişim
- Sigara içenler
- Ailelerin rıza ve onam vermemesi

Hastaların toplandığı bu süreçte Pamukkale Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne çeşitli sebeplerle başvuran (masum üfürüm, presenkop, göğüs ağrısı vb.) ve fizik muayenelerinde patolojik bulgu saptanmayan, yapılan EKO ve EKG değerlendirmelerinde kardiyak patoloji bulunmayan ve çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetlerdeki sağlıklı çocuklar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubunda yer alan hastalardan; son 15 gün içinde enfeksiyon geçiren, ilaç kullanmış olan veya kronik sistemik hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. ÇALIŞMA DÜZENİ

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Toplam 62 hasta çalışmaya alınırken bu hastalardan 45 tanesi altıncı ay kontrollerine devam etti. 25 sağlıklı gönüllü kontrol grubu için belirlendi. Altı hastanın tanı anındaki kanları; beş hastanın altıncı ay kontrollerindeki kanları ve beş sağlıklı gönüllü kontrol grubunun kanları referans değerlerin dışında olması nedeni ile uygunsuz numune kabul edildi ve çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 56 hasta (40 altıncı ay kontrolü) ve 20 sağlıklı çocuk alınarak devam edildi.

Çalışmaya alınan tüm olguların, fizik muayene ve laboratuvar bulguları tarih sırasına göre daha önce basılmış formlara kaydedildi. Başvuru anında hastaların ve kontrol grubunun; demografik bilgileri, anamnez, ayrıntılı tıbbi özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri sorgulandı. Şikayetleri ve şikayetlerinin ne zaman başladığı, bilinen kalp hastalığı ve ek hastalık, sigara kullanım öyküsü, kullanılan ilaçlar ve ailede kalp hastalığı öyküsü öğrenildi.

3.3. FİZİK MUAYENE

Tüm olguların ayrıntılı fizik muayeneleri, vücut ağırlığı, boy, nabız ve arteriyel kan basıncı ölçümleri hep aynı çocuk doktoru tarafından yapıldı. Antropometrik ölçümler Pamukkale Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Servisinde ve Polikliniğinde değerlendirildi. Ağırlık ölçümü 100 gram aralıkla ölçüm yapabilen “*Dikomsan (İstanbul, Türkiye)*” marka tartı ile kilogram cinsinden ölçüldü. Boy ölçümü 0,1 milimetre aralıkla ölçüm yapabilen, “*Dikomsan stadiometre (İstanbul, Türkiye)*” ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi.

Kan basıncı ölçümü hastalar sakin bir pozisyondayken, 15 dakikalık dinlenme periyodunun ardından çocuğun yaşına uygun manşon kullanılarak sfigmomanometre ile noninvaziv olarak yapıldı. Birinci korotkoff sesinin duyulduğu değer sistolik kan basıncı, korotkoff seslerinin kaybolduğu değer diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi.

3.4. VENÖZ KAN ÖRNEKLEMESİ

Çalışma grubundaki olguların yatışı sırasında takibi ve tedavisi için gerekli laboratuvar incelemeleri yapıldı ve bu değerler çalışmamız için kaydedildi. Ek bütçe harcanmadı. Kontrol grubundaki olgularda da aynı parametreler çalışılmasına dikkat edildi. Tüm olgulardan hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı, beyaz küre sayısı değerlerini içeren tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, sedimentasyon, CRP, IL-6, ferritin, D-dimer, troponin ve NT Pro-BNP düzeyleri çalışıldı. Tam kan sayımı “*ADVIA 2120'i hematology system (Siemens)*” kan sayım cihazında; biyokimyasal parametreler, CRP, IL-6 düzeyleri “*Cobas 8000 modular analyzer (Roche Hitachi)*” biyokimya analizör sisteminde; troponin ve BNP düzeyleri “*Cobas 8001 modular analyzer (Roche Hitachi)*” hormon analizör sisteminde; sedimentasyon hızı değerleri “*Thermane Linear*” sedimentasyon cihazında, D-Dimer ve koagülasyon parametreleri “*Siemens Sysmex CN-6000*” sisteminde ölçüldü.

Tam kan sayımı incelemesindeki yükseklikler ve düşüklükler yaşa göre aralıklara göre değerlendirildi. Sedimentasyon hızı 40 mm/sa ve üzerinde olanlar, CRP değeri 0.5 mg/dL ve üzerinde olanlar, prokalsitonin değeri 0.5 ng/mL ve üzerinde olanlar, D-dimer değeri 0.55 mg/L FEU ve üzerinde olanlar, IL-6 değeri 7 pg/mL ve üzerinde olanlar, troponin değeri 14 ng/L üzerinde olanlar ve NT Pro-BNP değeri 125 ng/L üzerinde olanlar yüksek olarak değerlendirildi.

3.5 COVID-19 TEMASININ BELİRLENMESİ

Olgulardaki kanıtının belirlenebilmesi için “*Real Time PCR*” yöntemi ile “*Rotar-Gene Q*” ve “*LightCycler 480*” cihazları ile reverse transkriptaz PCR çalışıldı, pozitif olanlar aktif enfeksiyon geçiyor kabul edildi. COVID-19 antikoruna için serolojik testler “*Architect i2000sr*” cihazında “*Kemilüminesan manyetik mikropartikül immünoassay*” yöntemiyle “*Abbott SARS COV-2 Ig G*” kitiyle çalışıldı. Ayrıca son dört hafta içindeki temas sorgulandı.

3.6. TENASCİN-C VE OSTEOPONTİN ÇALIŞILMASI

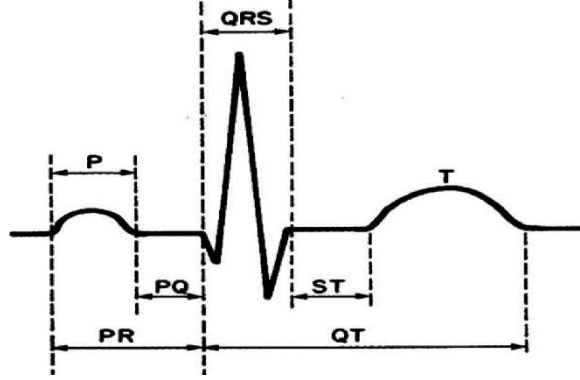
Çalışma ve kontrol grubundaki katılımcılardan 10 cc venöz kan biyokimya tüpüne alındı örnekler yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10

dakika boyunca 3500 devirde santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri insan Osteopontin ve Tenascin-C düzeyleri için analiz yapılana kadar -80 °C’ de saklandı. Örnekler ependorf tüplerine konularak yalnızca bir araştırmacı tarafından bilinen numaralar ile sınıflandırılmış ve kaydedilmiştir. Çalışma sonunda tüm örnekler biyokimya laboratuvarında aynı anda çalışılmıştır. Çalışmaya dahil olan biyokimya uzmanına hasta ve kontrol grubu ayrımı yapılmaksızın tüm serum örnekleri kod numaraları verilerek teslim edilmiş ve kör katılımı sağlanmıştır.

İnsan Osteopontin ve Tenascin-C düzeyleri “*BT Lab (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China)*” ticari kitleri kullanılarak çalışıldı. Her iki analitin çalışma prensibi sadiviç immün ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. Analiz öncesi toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikrop plakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlendi. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlandı. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra “450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikrop laka okuyucu “(*BioTek Instruments Inc., USA*)” kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okundu. Gen5 data analiz programı ile serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler Osteopontin için ng/mL ve Tenascin-C düzeyleri ng/L birimleri şeklinde kaydedildi.

3.7. ELEKTROKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Elektrokardiyografik değerlendirme "Edan SE-1200 markalı" EKG cihazı ile 25 mm/s hızında ve 10 mm/mV amplitütte elde edilen 12 derivasyonlu kayıt ile yapıldı. Küçük çocukların EKG çekimi kendi uykusunda ya da sakin olduğu zaman diliminde yapıldı. Hiçbir çocuğun sedatize edilmesi gerekmedi. Kalp hızı, ritim, aks, PR mesafesi, QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgası değerlendirildi. QTc hesaplandı (Şekil 5). QT intervali, Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak alındı. Düzeltilmiş QT (QTc) Modifiye Bazett formülü ile hesaplandı (109).



Modifiye Bazett Formülü: Düzeltilmiş QT süresi (QTc) = QT/√RR

Şekil 5. QT intervalinin hesaplanması

3.8. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

Çalışma grubuna alınan tüm hastalar tanı anında; altıncı ay kontrolüne devam eden hastalar poliklinik kontrollerinde ve kontrol grubuna alınan sağlıklı gönüllüler başvurusunda aynı Çocuk Kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografik değerlendirmeye alındı.

Ekokardiyografik çalışmalar “GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norway)” EKO cihazı ile 2,5-3,5 MHz ve 2,7-8 MHz probalar kullanılarak yapıldı. İncelemeler yapılırken hastalar sol yan pozisyona alındı. Her hastanın önce sakinleşmesi beklendi ve inceleme yaklaşık 20 dakika sürdü. Her bir katılımcıya, Amerikan ve Avrupa EKO Derneği kılavuzlarında bulunan standart görüntü ve tekniklere uygun olarak EKO yapıldı.

Ekokardiyografik görüntüler uygun “gain” ayarları yapılarak, parasternal uzun eksen, kısa eksen ve apikal dört boşluk pencereler kullanılarak elde edildi. Kardiyak ölçüm ve hareketlerin değerlendirilmesinde, 2D teknikleri kullanıldı.

Ekokardiyografik değerlendirmede düşük ejeksiyon fraksiyonu, kapak yetersizlikleri, koroner arter lezyonu, miyokardit ve perikardiyal efüzyon bulgularından herhangi birinin bulunması patolojik olarak kaydedildi. Ejeksiyon fraksiyonununun %55’in altında olması düşük olarak değerlendirildi (58).

3.9. HASTALARIN SINIFLANDIRILMASI

MIS-C hastaları, solunum veya hemodinamik desteğin düzeyine ve organ hasarının ciddiyetine göre sınıflandırıldı. Hafif MIS-C, solunum veya kardiyovasküler desteğe ihtiyaç duymayan ya da çok az desteğe ihtiyaç duyan ve minimal organ hasarı bulunan; orta MIS-C yine solunum veya kardiyovasküler desteğe çok az ihtiyaç duyan ancak hafif organ hasarı olan ve ağır MIS-C solunum desteğine, vazoaaktif ya da inotropik desteğe ihtiyaç duyan veya ciddi organ hasarı bulunan ve yoğun bakım gerektiren hastalar olarak tanımlandı (110). Bu hastalar, hafif-orta ve ağır MIS-C olarak iki ana gruba ayrıldı ve ayrıca kardiyak tutulum olanlar ve olmayanlar olarak da farklı gruplarda değerlendirildi.

3.10. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, ortanca (IQR: 25.-75. yüzdeler) ve en küçük-en büyük değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi ve Tek yönlü varyans analizi (post hoc: Tukey testi) kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanılmıştır. Tanı ve altıncı ay bulgularının değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları sağlandığında bağımlı gruplarda t testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Tenascin-C ve osteopontin ayırt ediciliklerinin belirlenmesi için ROC analizi yöntemi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. MIS-C ÇALIŞMA GRUBUNUN VE KONTROL GRUBUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

MIS-C tanısı ile takip edilen 56 hasta ve 20 sağlıklı kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $8,34\pm 4,15$ ve kız/erkek oranı 20/36 şeklinde saptanırken, kontrol grubunun yaş ortalaması $9,83\pm 3,46$ ve kız/erkek oranı 6/14 idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 5).

Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde; hasta çocukların vücut ağırlığı ortalaması $34,86\pm 19,87$ kg, boy ortalaması $129,34\pm 25,96$ cm şeklinde saptanırken, kontrol grubundaki çocukların vücut ağırlığı ortalaması $38,7\pm 16,97$ kg, boy ortalaması $140,2\pm 19,36$ cm saptandı ve gruplar arasında vücut ağırlığı ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$), (Tablo 5).

MIS-C hastalarından kırk beşinin (%80,4) kış, yedisinin (%12,5) ilkbahar, üçünün (%5,4) sonbahar ve birinin (%1,8) yaz mevsiminde tanı aldığı görüldü. Çalışma grubunda vücut sıcaklığı, kalp tepe atımı ve solunum sayısı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$), (Tablo 5). Hastaların tümünde tanı anında ateş mevcuttu (n:56, %100), Ortalama en yüksek vücut sıcaklığı $39,26\pm 0,61$ °C ve ateşli gün sayısı $4,16\pm 1,85$ gündü.

Tablo 5. MIS-C ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Vital Bulguları

		MIS-C (n:56)	Kontrol (n:20)	p
Cinsiyet	Kız	20 (%35,7)	6 (%30)	0,277 (kk=2,564)
	Erkek	36 (%64,3)	14 (%70)	
Yaş (yıl)	AO±SS	8,34±4,15	9,83±3,46	0,071 (z=-1,807)
	Med (IQR)	7,5 (5,13-10,5)	9,75 (8-11,88)	
	Min.-Maks.	2-17,5	3-17	
Vücut Ağırlığı (kg)	AO±SS	34,86±19,87	38,7±16,97	0,135 (z=-1,493)
	Med (IQR)	27 (20-48,75)	36 (27,25-45,25)	
	Min.- Maks	12-97	16 - 90	
Boy (cm)	AO±SS	129,34±25,96	140,2±19,36	0,092 (t=-1,706)
	Med (IQR)	124,5 (111,25-147,25)	138 (128,5-152)	
	Min.- Maks.	52-186	96-180	
Vücut Sıcaklığı (°C)	AO±SS	37,23±0,88	36,63±0,36	0,009* (z=-2,618)
	Med (IQR)	37 (36,6-38)	36,6 (36,3-36,9)	
	Min.-Maks.	36-39,5	36,1-37,3	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	AO±SS	104,27±13,21	107,25±8,09	0,24 (z=-1,175)
	Med (IQR)	101 (95-115,75)	106 (100,25-114,25)	
	Min.- Maks.	80-134	94-121	
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	AO±SS	64,09±13,91	64,15±7,69	0,981 (t=-0,024)
	Med (IQR)	61 (55-74,75)	63 (57,25-69,5)	
	Min.-Maks.	32-93	54-82	
Kalp Tepe Atımı (atım/dk)	AO±SS	112,95±19,34	84,4±14,04	0,0001* (t=7,021)
	Med (IQR)	115 (100-129,25)	82,5 (76,5-92,25)	
	Min.- Maks.	70-150	60-115	
Solunum Sayısı (kez/dk)	AO±SS	23,84±3,43	21,65±2,58	0,017* (z=-2,383)
	Med (IQR)	24 (22-25)	22 (20-24)	
	Min.- Maks.	18-32	18-26	
SPO2 (%)	AO±SS	98,36±1,23	98,65±1,14	0,471 (z=-0,72)
	Med (IQR)	99 (98-99)	99 (98-100)	
	Min.- Maks.	94-100	97-100	
En Yüksek Ateş (°C)	AO±SS	39,26±0,61	-	
	Med (IQR)	39 (39-39,95)	-	
	Min.- Maks.	38-40,5	-	
Ateşli Gün Sayısı	AO±SS	4,16±1,85	-	
	Med (IQR)	4 (3-6)	-	
	Min.- Maks	1 - 10	-	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık, AO: aritmetik ortalama; SS: standart sapma, Med (IQR): ortanca (25.-75. Yüzdelikler), min-maks: en küçük-en büyük değerler, z: Mann Whitney U testi, t: Bağımsız gruplarda t testi, kk: Ki-kare testi

Hastaların klinik bulgularını değerlendirdiğimizde; sık görülen diğer bulgulardan konjonktivit 33 (%58,4), döküntü 29 (%51,8), kusma 28 (%50), ishal ve karın ağrısı 23'er (%41,1), baş ağrısı 19 (%33,9), oral mukoza değişikliği 16 (%28,6), hipotansiyon 17 (%30,4) ve solunum sıkıntısı 12 (%21,4) hastada izlendi. Daha az sıklıkta görülen bulgulardan servikal lenfadenopati yedi (%12,5), öksürük beş (%8,9), meningismus dört (%7,1), artrit, bilinç değişikliği ve hematüri ikişer (%3,6), konvülsiyon bir (%1,8) hastada vardı (Tablo 6).

MIS-C hastalarında sistem tutulumları değerlendirildiğinde en sık hematolojik sistem tutulmuştu (n:52, %92,85). Diğer sistem tutulumları ise sırasıyla

gastrointestinal (n:46, %82,14), mukokutanöz (n:44, %78,57), kardiyak (n:43, %76,7), nörolojik (n:23, %41,07), pulmoner (n:12, %21,42) ve renal (n:5, %8,92) tutulum şeklindeydi (Tablo 6). Hematolojik tutulumu olan hastaların; 44'ünde (%84,6) D-dimer yüksekliği, 22'sinde (%42,3) lenfopeni, 21'inde (%40,4) nötrofili, 11'inde (%21,2) trombositopeni izlendi. Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastaların ise 28'inde (%60,9) kusma, 23'erinde (%50) karın ağrısı ve ishal, beşinde (%10,9) KCFT yüksekliği izlendi. Kardiyak tutulumu olan hastaların 16'sında (%37,2) hipotansiyon vardı. Mukokutanöz tutulumu olan hastaların bulgularında ise sırasıyla; 32 (%72,7) hastada konjonktivit, 29 (%65,9) hastada döküntü ve 16 (%36,4) hastada oral mukoza değişikliği izlendi. Nörolojik tutulumu olan hastalarda en sık baş ağrısı (n:19, %82,6) görülürken, diğer bulgular sıklık sırası ile meningismus (n:4, %17,4), bilinç değişikliği (n:2, %8,7), konvülsiyon (n:1, %4,3) şeklindeydi. Pulmoner tutulumu olan hastaların on ikisinde (%100) solunum sıkıntısı izlenirken beşinde (%20) öksürük görüldü. Renal tutulum olanlarda da hematüri (n:2, %40) ve BFT yüksekliği (n:3, %60) vardı. (Tablo 6)

Tablo 6. MIS-C Hasta Grubunda Semptomlar, Bulgular ve Sistem Tutulumları

		MIS-C (n:56) (%)
Klinik Semptom ve Bulgular	Konjonktivit	33 (%58,9)
	Döküntü	29 (%51,8)
	Kusma	28 (%50)
	Karın Ağrısı	23 (%41,1)
	İshal	23 (%41,1)
	Baş Ağrısı	19 (%33,9)
	Hipotansiyon	17 (%30,4)
	Oral Mukoza Değişikliği	16 (%28,6)
	Solunum Sıkıntısı	12 (%21,4)
	Lenfadenopati	7 (%12,5)
	Öksürük	5 (%8,9)
	Meningismus	4 (%7,1)
	Bilinç Değişikliği	2 (%3,6)
	Hematüri	2 (%3,6)
	Artrit	2 (%3,6)
Konvülsiyon	1 (%1,8)	
Sistem Tutulumları	Hematolojik Tutulum	52 (%92,9)
	Dermatolojik Tutulum	44 (%78,6)
	Gastrointestinal Tutulum	46 (%82,1)
	Kardiyak Tutulum	43 (%76,8)
	Nörolojik Tutulum	23 (%41,1)
	Pulmoner Tutulum	12 (%21,4)
	Renal Tutulum	5 (%8,9)

SARS-CoV-2 kanıtı açısından değerlendirildiğinde; COVID PCR pozitiflik oranı %7,1 (n:4) iken, COVID IgG pozitifliği %96,4 (n:54) hastada izlendi. Sadece 2 hastada laboratuvar kanıtı olmasa da SARS-CoV-2 pozitifliği olan kişilerle temas öyküsü vardı.

Hastaların ortalama hastane yatış süresi 10,8 (5-30) gündü. Hastaların %28,6'sının (n:16) yoğun bakım ihtiyacı oldu ve yoğun bakımda ortalama yatış süresi 4,1 (2-10) gündü. İnotrop ihtiyacı olan 22 (%39,3) hasta takip edildi. Tedavi protokolleri incelendiğinde 42 (%75) hastanın IVIG, 54 (%96,4) hastanın steroid, 10 (%17,9) hastanın anakinra aldığı görüldü.

4.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

MIS-C hastaları, kendi aralarında hastalık şiddetine göre gruplandırıldığında; 36 hasta hafif-orta grupta ve 20 hasta ağır grupta yer aldı. Hafif-orta grupta yaş ortalaması $7,67 \pm 4,42$ yıl ve kız/erkek oranı 8/22 iken; ağır grupta yaş ortalaması $9,12 \pm 3,75$ yıl ve kız/erkek oranı 12/14 olarak izlendi. Antropometrik ölçümlerde ise; hafif-orta gruptaki çocuklarda, vücut ağırlığı ortalaması $32,62 \pm 18,76$ kg ve boy ortalaması $126,83 \pm 24,57$ cm bulundu. Ağır gruptaki çocuklarda vücut ağırlığı ortalaması $37,44 \pm 21,16$ kg ve boy ortalaması $132,23 \pm 27,68$ cm saptandı. Grupların demografik özellikleri benzerdi ($p > 0,05$), (Tablo 7).

Klinik bulgular değerlendirildiğinde; hafif-orta grupta tanı anındaki en yüksek ateş $39,31 \pm 0,67$ (38-40,5) °C ve ağır grupta $39,2 \pm 0,55$ (38-40) °C idi. Ateş süresi hafif orta grupta $3,7 \pm 1,7$ (1-7) gün ve ağır grupta $4,69 \pm 1,89$ (2-10) gündü. Ateş süresi ağır grupta istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu ($p = 0,049$), (Tablo 7).

Tablo 7. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C grubunun Demografik Özellikleri ve Vital Bulguları

		Hafif-Orta (n:30) (1)	Ağır (n:26) (2)	Kontrol (n:20) (3)	p
Cinsiyet	Kız	8 (%26,7)	12 (%46,2)	6 (%30)	0,277 (kk=2,564)
	Erkek	22 (%73,3)	14 (%53,8)	14 (%70)	
Yaş (yıl)	AO±SS	7,67±4,42	9,12±3,75	9,83±3,46	0,047* (kw=6,136) (1-3)
	Med (IQR)	6,6 (4,5-10,5)	8,5 (6,38-11,13)	9,75 (8-11,88)	
	Min.-Maks.	2-17,5	3-17,5	3-17	
Vücut Ağırlığı (kg)	AO±SS	32,62±18,76	37,44±21,16	38,7±16,97	0,185 (kw=3,378)
	Med (IQR)	24 (19,88-49)	29 (20,75-48,25)	36 (27,25-45,25)	
	Min.-Maks.	12-75	15-97	16-90	
Boy (cm)	AO±SS	126,83±24,57	132,23±27,68	140,2±19,36	0,175 (f=1,787)
	Med (IQR)	122 (109-145,75)	132 (113,75-152,5)	138 (128,5-152)	
	Min.-Maks.	83-186	52-184	96-180	
Vücut Sıcaklığı (°C)	AO±SS	37,4±0,88	37,04±0,85	36,63±0,36	0,009* (kw=9,364) (1-3)
	Med (IQR)	37,1 (36,7-38,03)	36,85 (36,3-37,53)	36,6 (36,3-36,9)	
	Min.-Maks.	36-39,5	36-38,7	36,1-37,3	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	AO±SS	108,93±11,09	98,88±13,59	107,25±8,09	0,003* (kw=11,697) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	109,5 (100-119,25)	96 (90-106,25)	106 (100,25-114,25)	
	Min.-Maks.	90-134	80-127	94-121	
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	AO±SS	69,33±12,01	58,04±13,69	64,15±7,69	0,003* (f=6,495) (1-2)
	Med (IQR)	66,5 (60-77)	55 (50-65,25)	63 (57,25-69,5)	
	Min.-Maks.	50-93	32-84	54-82	
Kalp Tepe Atımı (atım/dk)	AO±SS	110,5±19,32	115,77±19,35	84,4±14,04	0,0001* (f=18,908) (1-3,2-3)
	Med (IQR)	110,5 (97,25-126,25)	120,5 (100-130,75)	82,5 (76,5-92,25)	
	Min.-Maks.	70-140	80-150	60-115	
Solunum Sayısı (kez/dk)	AO±SS	23,73±3,23	23,96±3,71	21,65±2,58	0,058 (kw=5,682)
	Med (IQR)	24 (21,5-25)	24 (21,75-25)	22 (20-24)	
	Min.-Maks.	20-32	18-32	18-26	
SPO2 (%)	AO±SS	98,27±1,36	98,46±1,07	98,65±1,14	0,705 (kw=0,7)
	Med (IQR)	98 (98-99)	99 (98-99)	99 (98-100)	
	Min.-Maks.	94-100	96-100	97-100	
En Yüksek Ateş (°C)	AO±SS	39,31±0,67	39,2±0,55	-	0,743 (z=-0,328)
	Med (IQR)	39 (38,8-40)	39 (39-39,53)	-	
	Min.-Maks.	38-40,5	38-40	-	
Ateşli Gün Sayısı	AO±SS	3,7±1,7	4,69±1,89	-	0,049* (z=-1,971)
	Med (IQR)	3 (2-5,25)	4 (3-6)	-	
	Min.-Maks.	1-7	2-10	-	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; kw: Kruskal Wallis varyans analizi; f: Tek yönlü varyans analizi, kk: Ki-kare testi

Hafif-orta grupta konjonktivit on beş hastada (%50), döküntü on üç hastada (%43,3), kusma on iki hastada (%40), karın ağrısı ve ishal on birer hastada (%36,7), baş ağrısı 10 hastada (%33,3), lenfadenopati beş hastada (%16,7), oral mukoza değişikliği dört hastada (%13,3), solunum sıkıntısı ve öksürük üç hastada (%10), meningismus ve hematüri ikişer hastada (%6,7), artrit bir hastada (%3,3) gözlemlendi. Ağır gruptaki 26 hastanın ise on sekizinde (%69,2) konjonktivit, on yedisinde (%65,4) hipotansiyon, on altısında (%61,5) döküntü, on ikişerinde (%46,2) oral mukoza

değişikliği, kusma, karın ağrısı ve ishal, dokuzarında (%34,6) baş ağrısı ve solunum sıkıntısı, yedisinde (%34,6) lenfadenopati, ikişerinde (%7,7) öksürük ve meningismus, birerinde (%3,8) artrit, konvülsiyon ve bilinç değişikliği izlendi. Ağır grupta oral mukoza değişiklikleri, solunum sıkıntısı ve hipotansiyon hafif-orta gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık bulundu (sırası ile p=0,007, p=0,025, p=0,0001), (Tablo 8).

Hafif-orta gruptaki 26 (%86,7) hastada hematolojik tutulum, 24 (%80) hastada gastrointestinal tutulum, 19'ar (%63,3) hastada dermatolojik ve kardiyak tutulum, 10 (%33,3) hastada nörolojik tutulum, üç (%10) hastada pulmoner tutulum ve iki (%6,7) hastada renal tutulum izlendi. Ağır grupta ise hastaların hepsinde (n:26, %100) hematolojik tutulum, 25'inde (%96,2) dermatolojik tutulum, 24'ünde (%92,3) kardiyak tutulum, 22'sinde (%84,6) gastrointestinal tutulum, 13'ünde (%50) nörolojik tutulum, dokuzunda (%34,6) pulmoner tutulum ve üçünde (%11,5) renal tutulum vardı. Hafif-orta ve ağır grup karşılaştırıldığında; ağır grupta dermatolojik tutulum ve kardiyak tutulumun istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile p=0,003, p=0,01), (Tablo 8).

Tablo 8. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Gruplarında Semptomlar, Bulgular ve Sistem Tutulumları

		Hafif-Orta (n:30) (%)	Ağır (n:26) (%)	p
Klinik Semptom ve Bulgular	Konjonktivit	15 (%50)	18 (%69,2)	0,145 (kk=2,128)
	Döküntü	13 (%43,3)	16 (%61,5)	0,174 (kk=1,849)
	Kusma	12 (%40)	16 (%61,5)	0,108 (kk=2,585)
	Karın Ağrısı	11 (%36,7)	12 (%46,2)	0,472 (kk=0,518)
	İshal	11 (%36,7)	12 (%46,2)	0,472 (kk=0,518)
	Baş Ağrısı	10 (%33,3)	9 (%34,6)	0,92 (kk=0,01)
	Hipotansiyon	-	17 (%65,4)	0,0001* (kk=28,166)
	Oral Mukoza Değişikliği	4 (%13,3)	12 (%46,2)	0,007* (kk=7,352)
	Solunum Sıkıntısı	3 (%10)	9 (%34,6)	0,025* (kk=5,013)
	Lenfadenopati	5 (%16,7)	2 (%7,7)	0,431
	Öksürük	3 (%10)	2 (%7,7)	0,343
	Meningismus	2 (%6,7)	2 (%7,7)	1
	Bilinç Değişikliği	-	2 (%7,7)	0,211
	Hematüri	2 (%6,7)	-	0,494
	Artrit	1 (%3,3)	1 (%3,8)	1
	Konvülsiyon	-	1 (%3,8)	0,464
Sistem Tutumları	Hematolojik Tutulum	26 (%86,7)	26 (%100)	0,115
	Dermatolojik Tutulum	19 (%63,3)	25 (%96,2)	0,003* (kk=8,911)
	Gastrointestinal Tutulum	24 (%80)	22 (%84,6)	0,737
	Kardiyak Tutulum	19 (%63,3)	24 (%92,3)	0,01* (kk=6,56)
	Nörolojik Tutulum	3 (%10)	9 (%34,6)	0,025 (kk=5,013)
	Pulmoner Tutulum	10 (%33,3)	13 (%50)	0,206 (kk=1,599)
	Renal Tutulum	2 (%6,7)	3 (%11,5)	0,655

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; kk: Ki-kare testi

Hafif-orta grupta COVID PCR pozitiflik oranı %10 (n:3) iken, COVID IgG pozitifliği %96,7 (n:29) hastada izlendi. Ağır grupta ise bir (%3,8) hastada COVID PCR pozitifliği ve 25 (%96,2) hastada COVID IgG pozitifliği izlendi. Grupların SARS-CoV-2 kanıtı özellikleri benzerdi ($p>0,05$).

Hastaların ortalama hastane yatış süresi değerlendirildiğinde; hafif-orta grupta ortalama 4,2 günken ağır grupta 16,8 gündü. Yoğun bakımda yatan hastalardan on dördü ağır grupta yer alırken ikisi hafif-orta grupta yer aldı ve bu farklılık anlamlı idi ($p=0,0001$). İnotrop ihtiyacı olan ağır grupta 20 hasta (%76,9) mevcutken, hafif grupta 2 hasta (%6,7) vardı. Tedavi protokolleri incelendiğinde hafif grupta 20 (%66,7) hastanın IVIG aldığı, 28 (%93,3) hastanın steroid, bir (%3,3) hastanın anakinra aldığı görüldü. Ağır grupta bu tedavilerden steroid 26 (%100) kişi, IVIG 22 (%76,9) kişi ve anakinra dokuz (%34,6) çocuğa verildi. Tedavi protokolleri incelendiğinde yine ağır grupta hafif-orta gruba göre; inotrop tedavisi ve anakinra tedavisi alma oranının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,004$).

4.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN KARDİYAK TUTULUMA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

MIS-C hastaları, kendi aralarında kardiyak tutulumlarına göre sınıflandırıldığında; 43 hastada kardiyak tutulum varken, 13 hastada tutulum yoktu. Kardiyak tutulum olan grupta yaş ortalaması $8,38\pm 3,94$ yıl ve kız/erkek oranı 20/23 iken; olmayan grupta yaş ortalaması $8,20\pm 4,94$ yıl ve kız/erkek oranı 5/8 olarak bulundu (Tablo 9). Antropometrik ölçümlerde ise; kardiyak tutulum olan çocukların, vücut ağırlığı ortalaması $33,10\pm 19,80$ kg ve boy ortalaması $127,51\pm 26,186$ cm iken tutulum olmayan çocukların vücut ağırlığı ortalaması $40,65\pm 19,73$ kg ve boy ortalaması $135,38\pm 25,25$ cm saptandı. Grupların demografik özellikleri benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 9).

Klinik bulgular değerlendirildiğinde; kardiyak tutulumu olan grupta tanı anındaki en yüksek ateş $39,3\pm 0,63$ °C ve olmayan grupta $39,13\pm 0,56$ °C idi. Ateş süresi tutulum olan grupta $4,47\pm 1,83$ (1-10) gün ve olmayan grupta $13\pm 1,57$ (1-7) gündü. Ateş süresi kardiyak tutulum olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,018$), (Tablo 9)

Tablo 9. Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan MIS-C Hastalarında Demografik Bilgiler ve Vital Bulgular

		Kardiyak Tutulum Var (n:43)	Kardiyak Tutulum Yok (n:13)	P
Cinsiyet	Kız	20 (%46,5)	5 (%38,4)	0,567(z=-0,760)
	Erkek	23 (%53,4)	8 (%61,5)	
Yaş (yıl)	AO±SS	8,38±3,94	8,20±4,94	0,497(z=-0,680)
	Med (IQR)	8 (5,5-10,5)	6,5 (4,5-13)	
	Min.-Maks.	2-17,5	3,0-17,5	
Vücut Ağırlığı(kg)	AO±SS	33,10±19,80	40,65±19,73	0,196(z=-1,292)
	Med (IQR)	27 (19,5-42)	46 (21-55)	
	Min.-Maks.	12-97	17,5-75,0	
Boy (cm)	AO±SS	127,51±26,186	135,38±25,25	0,343(t=0,957)
	Med (IQR)	123 (110-145)	130 (115-157)	
	Min.-Maks.	52-184	104-186	
Vücut Sıcaklığı (°C)	AO±SS	37,26±0,90	37,12±0,79	0,521(z=-0,642)
	Med (IQR)	37 (36,6-38,1)	36,7 (36,6-38,0)	
	Min.-Maks.	36,0-39,5	36,0-38,5	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	AO±SS	101,91±13,21	112,08±10,10	0,014*(t=2,552)
	Med (IQR)	100 (92-111)	110 (104,5-122)	
	Min.-Maks.	80-134	95-127	
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	AO±SS	61,60±13,71	72,31±11,54	0,014*(t=2,550)
	Med (IQR)	60 (51-72)	70 (60,5-81,5)	
	Min.-Maks.	32-90	60-93	
Kalp Tepe Atımı (atım/dk)	AO±SS	111,02±19,23	119,31±19,03	0,178(t=1,364)
	Med (IQR)	110 (100-124)	123 (105-137,5)	
	Min.-Maks.	70-150	87-140	
Solunum Sayısı (kez/dk)	AO±SS	23,88±3,47	23,69±3,43	0,898(z=-0,129)
	Med (IQR)	24 (22-25)	24 (21-25)	
	Min.-Maks.	18-32	20-32	
SPO2 (%)	AO±SS	98,37±1,36	98,31±0,63	0,357(z=-0,921)
	Med (IQR)	99(98-99)	98 (98-99)	
	Min.-Maks.	94-100	97-99	
En Yüksek Ateş (°C)	AO±SS	39,3±0,63	39,13±0,56	0,325(z=-0,984)
	Med (IQR)	39 (39-40)	39 (38,6-39,7)	
	Min.-Maks.	38-40,5	38,5-40	
Ateşli Gün Sayısı	AO±SS	4,47±1,83	13±1,57	0,018*(z=-2,368)
	Med (IQR)	4 (3-6)	3 (2-4)	
	Min.-Maks.	1-10	1-7	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25.-75. Yüzdeler); min.-maks: en küçük-en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi

Kardiyak tutulumu olan hastaların klinik özelliklerini incelediğimizde; konjonktivit 29 (%67,4), döküntü 24 (%55,8), kusma 20 (%46,5), karın ağrısı 18 (%41,9), baş ağrısı 17 (%39,5), hipotansiyon 16 (%37,2), ishal 15 (%34,9), oral mukoza değişikliği 14 (%32,6), solunum sıkıntısı 11 (%25,6), meningismus üç (%7), bilinç değişikliği iki (%4,7), hematüri iki (%4,7), artrit bir (%2,3) kişide görüldü. Konjonktivitin kardiyak tutulumu olanlarda 29 (%67,4) hastaya karşın 4 (%30,8) hasta ile daha sık olduğu bulundu (p=0,019). Lenfadenopati ise kardiyak tutulumu olanlarda

3 üçe (%7) karşı dört (%30,8) hasta ile daha az sıklıkta idi (p=0,043). (Tablo 10) Diğer sistem tutulumları ile birlikteliğini incelediğimizde kardiyak tutulumu olanların 42'sinde (%97,7) olmayanların ise hematolojik tutulumun da olduğu görüldü ve bu durum anlamlı bulundu (p=0,035). Kardiyak sistem tutulum olanların 36'sında (%83,7) dermatolojik, 35'inde (%81,4) gastrointestinal, beşinde (%11,6) renal, 20'sinde (%46,5), 11'inde (%25,6) pulmoner tutulum olduğu görüldü ve diğer sistem tutulumları kardiyak tutulumu olmayan hastalarla benzerdi (p>0,05), (Tablo 10).

Tablo 10. Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda Klinik Semptomlar, Bulgular ve Sistem Tutulumları

		Kardiyak Tutulum Var (n:43)	Kardiyak Tutulum Yok (n:13)	p
Klinik Semptom ve Bulgular	Konjonktivit	29 (%67,4)	4 (%30,8)	0,019*
	Döküntü	24 (%55,8)	5 (%38,5)	0,273
	Kusma	20 (%46,5)	8 (%61,5)	0,342
	Karın Ağrısı	18 (%41,9)	5 (%38,5)	0,827
	İshal	15 (%34,9)	8 (%61,5)	0,087
	Baş Ağrısı	17 (%39,5)	2 (%15,4)	0,181
	Hipotansiyon	16 (%37,2)	1 (%7,7)	0,082
	Oral Mukoza Değişikliği	14 (%32,6)	2 (%15,4)	0,308
	Solunum Sıkıntısı	11 (%25,6)	1 (%7,7)	0,258
	Lenfadenopati	3 (%7,0)	4 (%30,8)	0,043*
	Öksürük	3 (%7,0)	2 (%15,4)	0,086
	Meningismus	3 (%7,0)	1 (%7,7)	1,000
	Bilinç Değişikliği	2 (%4,7)	-	1,000
	Hematüri	2 (%4,7)	-	1,000
	Artrit	1 (%2,3)	1 (%7,7)	0,414
	Konvulsiyon	-	1 (%7,7)	0,232
Sistem Tutulumları	Hematolojik Tutulum	42 (%97,7)	10 (%76,9)	0,035*
	Dermatolojik Tutulum	36 (%83,7)	8 (%61,5)	0,124
	Gastrointestinal Tutulum	35 (%81,4)	11 (%84,6)	1,000
	Nörolojik Tutulum	20 (%46,5)	3 (%23,1)	0,132
	Pulmoner Tutulum	11 (%25,6)	1 (%7,7)	0,258
	Renal Tutulum	5 (%11,6)	-	0,580

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık;

4.4. LABORATUVAR BULGULARI

MIS-C hastalarında hemogram parametreleri incelendiğinde; ortalama hemoglobin 11,91±1,55 g/dL, hematokrit %34,84±4,43, lökosit 11,97±5,84 K/uL, nötrofil 9,9±5,11 K/uL, lenfosit 1,39±0,94 K/uL, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) 9,38 ± 6,24 ve trombosit 227,3±116,13 K/uL olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; ortalama hemoglobin 13,25±0,72 g/dL, hematokrit 39,42±2,25 lökosit 7,84±2,47 K/uL, nötrofil 3,97 ± 1,82 K/uL, lenfosit 3,32 ± 1,12 K/uL, NLO 1,29 ± 0,76 ve trombosit 297,35 ± 76 K/uL olarak izlendi. MIS-C hastalarında; hemoglobin, hematokrit ve lenfosit değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük (sırası ile p= 0,0001, p=0,0001, p=0001);

lökosit, nötrofil, NLO ve trombosit değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (sırası ile p=0,005, p=0,0001, p=0,001) bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. MIS-C ve Kontrol Grubunun Hemogram Değerlendirmesi

		MIS-C (n:56)	Kontrol (n:20)	p
Hemoglobin (g/dL)	AO±SS	11,91±1,55	13,25±0,72	0,0001*(t=-5,086)
	Med (IQR)	11,9 (10,9-12,78)	13,3 (12,9-13,8)	
	Min.-Maks.	8,7-16,2	11,7-14,4	
Hematokrit (%)	AO±SS	34,84±4,43	39,42±2,25	0,0001*(t=-5,892)
	Med (IQR)	34,4 (31,85-37,35)	39,65 (37,55-41,25)	
	Min.-Maks.	24,6-45,4	34,7-43	
Lökosit (K/uL)	AO±SS	11,97±5,84	7,84±2,47	0,005*(z=-2,819)
	Med (IQR)	10,26 (6,95-15,68)	7,36 (5,65-10,65)	
	Min.-Maks.	2,56-28,87	3,97-11,58	
Nötrofil (K/uL)	AO±SS	9,9±5,11	3,97±1,82	0,0001*(z=-4,819)
	Med (IQR)	8,27 (5,65-13,71)	3,78 (2,76-4,53)	
	Min.-Maks.	2,17-23,09	1,27-8,66	
Lenfosit (K/uL)	AO±SS	1,39±0,94	3,32±1,12	0,0001*(z=-5,539)
	Med (IQR)	1,11 (0,75-1,81)	3 (2,34-4,41)	
	Min.-Maks.	0,26-5,15	2,04-5,39	
Nötrofil/Lenfosit (NLO)	AO±SS	9,38±6,24	1,29±0,76	0,0001*(z=-6,182)
	Med (IQR)	9,17 (4,22-12,83)	1,11 (0,81-1,56)	
	Min.-Maks.	1,25-30,72	0,54-3,95	
Trombosit (K/uL)	AO±SS	227,3±116,13	297,35±76	0,001*(z=-3,215)
	Med (IQR)	223,5 (154,25-268)	289 (242,25-346,5)	
	Min.-Maks.	70-567	155-440	
Nötrofili	n, (%)	23 (%41,1)		
Lenfopeni	n, (%)	23 (%41,1)		
Trombositopeni	n, (%)	11 (%19,6)		

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdellikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi

Hafif-orta ve ağır grup kendi içlerinde ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; hafif-orta grupta; ortalama hemoglobin 12,14±1,42 g/dL, hematokrit %35,75±4,17, lökosit 12,75±6,16 K/uL, nötrofil 9,92±5,23 K/uL, lenfosit 1,72±0,2 K/uL, NLO 7,68±5,61 ve trombosit 269,3±136,51 K/uL idi. Ağır grupta ise; hemoglobin 11,65±1,75 (8,7-16,2) g/dL, hematokrit %33,7±4,85, lökosit 11,06±5,37 K/uL, nötrofil 9,86±5,01 K/uL, lenfosit 1,01±0,57 K/uL, NLO 11,34±7,08 ve trombosit 178,85±98,55 K/uL olarak bulundu. Yaşa göre hemogram parametreleri değerlendirildiğinde; MIS-C hasta grubunda nötrofili 23 (%41,1) hastada, lenfopeni 23 (%41,1) hastada, trombositopeni 11 (%19,6) hastada; hafif-orta grupta nötrofili 13 (%43,3) hastada, lenfopeni 10 (%33,3) hastada, trombositopeni iki (%6,7) hastada ve ağır grupta nötrofili 10 (%38,5) hatada, lenfopeni 13 (%50) hastada, trombositopeni dokuz (%34,6) hastada izlendi. Hafif-orta, ağır ve kontrol grupları arasında hemogram parametreleri değerlendirildiğinde; hemoglobin, hematokrit parametrelerinin hem

hafif-orta hem de ağır grupta, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük; nötrofil, NLO'nun ise yüksek olduğu görüldü (sırası ile $p=0,001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$). Lökosit ise sadece hafif-orta grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,015$). Trombosit değerleri; ağır grupta hem hafif-orta hem de kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,0001$). Lenfosit parametrelerinin, ağır grupta hem hafif-orta hem de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulundu (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,0001$). Hafif-orta ve ağır grupları kendi içinde karşılaştırıldığında; ağır grupta %34,6 ya karşılık %6,7 ile trombositopeninin daha sık olduğu görüldü ($p=0,009$), (Tablo 12).

Tablo 12. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Grubunun Hemogram Değerlendirmesi

		Hafif-Orta (n:30) (1)	Ağır (n:26) (2)	Kontrol (n:20) (3)	p
Hemoglobin (g/dL)	AO±SS	12,14±1,47	11,65±1,64	13,25±0,72	0,001* (f=7,761) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	12,34 (11-12,8)	11,35 (10,68-12,43)	13,3 (12,9-13,8)	
	Min.-Maks.	9-15,2	8,7-16,2	11,7-14,4	
Hematokrit (%)	AO±SS	35,75±4,15	33,79±4,59	39,42±2,25	0,0001* (f=11,77) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	36,2 (33,2-37,6)	33,1 (31-35,61)	39,65 (37,55-41,25)	
	Min.-Maks.	27,4-43,9	24,6-45,4	34,7-43	
Lökosit (K/uL)	AO±SS	12,75±6,39	11,06±5,12	7,84±2,47	0,015* (kw=8,452) (1-3)
	Med (IQR)	11,93 (6,7-16,3)	9,41 (6,97-14,87)	7,36 (5,65-10,65)	
	Min.-Maks.	4,64-28,87	2,56-23,16	3,97-11,58	
Nötrofil (K/uL)	AO±SS	9,92±5,73	9,86±4,4	3,97±1,82	0,0001* (kw=23,294) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	8,41 (4,4-13,75)	8,08 (6,61-13,14)	3,78 (2,76-4,53)	
	Min.-Maks.	2,17-23,09	3,06-20,4	1,27-8,66	
Lenfosit (K/uL)	AO±SS	1,72±1,09	1,01±0,53	3,32±1,12	0,0001* (kw=36,927) (1-2, 1-3, 2-3)
	Med (IQR)	1,44 (0,86-2,39)	0,92 (0,5-1,46)	3 (2,34-4,41)	
	Min.-Maks.	0,51-5,15	0,26-2,17	2,04-5,39	
Nötrofil/Lenfosit (NLO)	AO±SS	7,68±5,96	11,34±6,07	1,29±0,76	0,0001* (kw=41,622) (1-3, 2-3)
	Med (IQR)	5,3 (2,83-11,65)	11,97 (7,35-15,4)	1,11 (0,81-1,56)	
	Min.-Maks.	1,25-26,5	1,4-30,72	0,54-3,95	
Trombosit (K/uL)	AO±SS	269,3±126,21	178,85±81,44	297,35±76	0,0001* (kw=18,569) (1-2, 2-3)
	Med (IQR)	238,5 (173-325,5)	184 (100,5-238,75)	289 (242,25-346,5)	
	Min.-Maks.	84-567	70-414	155-440	
Nötrofili	n, (%)	13 (%43,3)	10 (%38,5)		0,712 (kk=0,137)
Lenfopeni	n, (%)	10 (%33,3)	13 (%50)		0,206 (kk=1,599)
Trombositopeni	n, (%)	2 (%6,7)	9 (%34,6)		0,009* (kk=6,893)

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; kw: Kruskal Wallis varyans analizi; f: Tek yönlü varyans analizi, kk: Ki-kare testi

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan grubun hemogram değerleri incelendiğinde; tutulum olan grupta ortalama hemoglobin $11,77\pm 1,58$ g/dL, hematokrit $34,25\pm 4,33$, lökosit $11,81\pm 6,03$ K/uL, nötrofil $9,96\pm 5,02$ K/uL, lenfosit

1,37±0,99 K/uL, NLO 9,68±6,56 ve trombosit 217,88±111,64 K/uL izlenirken; tutulum olmayan grupta hemoglobin 12,39±1,4 g/dL, hematokrit %36,78±4,38, lökosit 12,48±5,04 K/uL, nötrofil 9,68±5,61 K/uL, lenfosit 1,48±0,81 K/uL, NLO 8,39±5,1 ve trombosit 258,46±129,69 K/uL bulundu. Kardiyak tutulumu olan grupta hematokrit istatistiksel olarak düşük iken (p=0,02), diğer parametreler benzerdi (p>0,05), (Tablo 13)

Tablo 13. Kardiyak Tutulum Olan ve Olmayan Grupta Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		Kardiyak Tutulumu Olan (n:43)	Kardiyak Tutulumu Olmayan (n:13)	p
Hemoglobin (g/dL)	AO±SS	11,77±1,587	12,39±1,4	0,089(z=-1,699)
	Med (IQR)	11,5 (10,7-12,8)	12,37 (12,05-12,65)	
	Min.-Maks.	8,7-16,2	8,7-14,7	
Hematokrit (%)	AO±SS	34,25±4,33	36,78±4,38	0,02*(z=-2,319)
	Med (IQR)	33,5 (31,5-37)	36,8(35,57-39,55)	
	Min.-Maks.	24,6-45,4	25,4-42,5	
Lökosit (K/uL)	AO±SS	11,81±6,03	12,48±5,4	0,662(z=-0,437)
	Med (IQR)	9,82 (6,63-16,28)	11,86 (8,89-15,4)	
	Min.-Maks.	2,56-28,87	4,64-25,54	
Nötrofil (K/uL)	AO±SS	9,96±5,02	9,68±5,61	0,771(z=-0,291)
	Med (IQR)	8,49 (5,51-13,75)	7,95 (5,87-13,51)	
	Min.-Maks.	3,06-22,64	2,17-23,09	
Lenfosit (K/uL)	AO±SS	1,37±0,99	1,48±0,81	0,461(z=-0,738)
	Med (IQR)	1,01 (0,69-1,77)	1,37 (0,77-2,03)	
	Min.-Maks.	0,26-5,15	0,51-3,29	
Nötrofil/Lenfosit (NLO)	AO±SS	9,68±6,56	8,39±5,1	0,535(z=-0,621)
	Med (IQR)	9 (4,3-13,3)	9,57 (3,2-11,9)	
	Min.-Maks.	1,25-30,72	1,33-16,4	
Trombosit (K/uL)	AO±SS	217,88±111,64	258,46±129,69	0,332(z=-0,97)
	Med (IQR)	204 (139-249)	225 (164-361,5)	
	Min.-Maks.	70-567	85-503	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25.-75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde; MIS-C hastalarında, ALT 28,3±32,52 IU/L, AST 33,48±43,53 IU/L, kreatinin 0,55±0,19 mg/dL, üre 24,84±14,45 mg/dL bulundu. Kontrol grubunda; AST 19,35±5,48 IU/L, ALT 14,75±7,5 IU/L, kreatinin 0,49±0,1 mg/dL, üre 22,6±5,73 mg/dL idi. Bu parametrelerden sadece AST MIS-C hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksekti (p=0,019), (Tablo 14). Hafif-orta grupta ALT 29,4±35,76 IU/L, AST 37,7±57,28 IU/L, kreatinin 0,53±0,16 mg/dl, üre 19,43±5,49 mg/dl izlenirken; ağır grupta ALT 27,04±28,98 IU/L, AST 28,62±17,77 IU/L, kreatinin 0,58±0,22 mg/dl, üre 31,08±18,68 mg/dl izlendi. Hafif-orta, ağır ve kontrol grupları arasında sadece üre,

ağır grupta, hafif orta gruba göre yüksekti ($p=0,018$). Bu değerler yorumlandığıında; KCFT yükseklığı MIS-C hastalarında yedi (%12,5) ocukta, hafif-orta grupta dört (%13,3) ocukta, ağır grupta  (%11,5) ocukta görüldü ve BFT yükseklığı MIS-C hastalarında  (%5,4) hastada ağır grupta  (%11,5) hastada görülürken hafif-orta grupta izlenmedi ancak farklılık anlamlı değildi ($p>0,05$), (Tablo 15). Kardiyak tutulum olan grupta; ALT $28,33\pm 26,39$ IU/L, AST $29,91\pm 16,77$ IU/L, kreatinin $0,54\pm 0,19$ mg/dl, üre $25,37\pm 16,25$ mg/dl iken; olmayan grupta ALT $28,23\pm 49,08$ IU/L, AST $45,31\pm 86,62$ IU/L, kreatinin $0,57\pm 0,18$ mg/dl, üre $23,08,08\pm 5,36$ mg/dl idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$), (Tablo 16).

Elektrolitler ve diğer biyokimyasal parametreler incelendiğinde; MIS-C grubunda Na $134,34\pm 4,93$ mmol/L, albumin $36,25\pm 6,5$ g/L, LDH $282\pm 66,62$ U/L, Amilaz $45,43\pm 26,31$ U/L, Lipaz $27,87\pm 38,18$ U/L izlendi, (Tablo 14). Hafif-orta grupta Na $135,53\pm 3,75$ mmol/L, albumin $4,18$ g/L, LDH $284,67\pm 54,08$ U/L, amilaz $39,13\pm 15,83$ U/L, lipaz $17,79\pm 9,87$ U/L ve ağır grupta Na $132,96\pm 5,78$ mmol/L, albumin $34,18\pm 7,22$ g/L, LDH $278,92\pm 79,7$ U/L, amilaz $52,69\pm 33,62$ U/L, lipaz $39,5\pm 53,22$ U/L şeklindeydi. Bu parametrelerden ağır grupta Na değerinin sınırdan anlamlı düşük olduğu görülürken ($p=0,05$), lipazın ise yüksek olduğu görüldü ($p=0,027$). MIS-C hastalarında; hiponatremi 21 (%37,5) hastada, hipoalbuminemi 13 (%23,2) hastada izlendi. Hafif-orta grupta hiponatremi yedi (%23,3) hastada, hipoalbuminemi iki (%6,7) hastada izlenirken; ağır grupta sırasıyla 14 (%53,8) ve 11 (%42,3) hastada izlendi. Hem hiponatreminin hem de hipoalbumineminin ağır grup daha sık görüldüğü bulundu (sırası ile $p=0,019$, $p=0,002$), (Tablo 15). Kardiyak tutulum olanlarda Na $133,84\pm 4,97$ mmol/L, albumin $35,17\pm 6,67$ g/L, LDH $284,02\pm 68,58$ U/L, amilaz $46,53\pm 28,69$ U/L, lipaz $31,43\pm 42,82$ U/L ve olmayanlarda Na $136,84\pm 4,56$ mmol/L, albumin $39,83\pm 4,47$ g/L, LDH $275,31\pm 61,76$ U/L, amilaz $41,77\pm 16,54$ U/L, Lipaz $41,77\pm 16,54$ U/L şeklindeydi. Bu parametrelerden albumin değerinin tutulum olan grupta anlamlı düşük olduğu görüldü ($p=0,037$), diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 16).

Tablo 14. MIS-C ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri

		MIS-C (n:56)	Kontrol (n:20)	p
ALT(IU/L)	AO±SS	28,3±32,52	14,75±7,5	0,069 (z=-1,819)
	Med (IQR)	15,5 (11,25-32,75)	12,5 (11-18,5)	
	Min.-Maks.	6-189	6-40	
AST(IU/L)	AO±SS	33,48±43,53	19,35±5,48	0,019* (z=-2,35)
	Med (IQR)	24(17,25-35)	19 (15-23)	
	Min.-Maks.	10-333	11-32	
Kreatinin(mg/dl)	AO±SS	0,55±0,19	0,49±0,1	0,084 (t=1,755)
	Med (IQR)	0,51 (0,37-0,67)	0,51 (0,41-0,57)	
	Min.-Maks.	0,27-1,05	0,27-0,67	
Üre(mg/dl)	AO±SS	24,84±14,45	22,6±5,73	0,727 (z=-0,349)
	Med (IQR)	21,5 (16-27,5)	23 (18,25-26,75)	
	Min.-Maks.	8-90	13-35	
Na(mmol/L)	AO±SS	134,34±4,93	-	
	Med (IQR)	134,5 (131,25-137)	-	
	Min.-Maks.	121-146	-	
Albumin(g/L)	AO±SS	36,25±6,5	-	
	Med (IQR)	37,55 (30,37-42,04)	-	
	Min.-Maks.	21,9-46,9	-	
LDH(U/L)	AO±SS	282±66,62	-	
	Med (IQR)	281,5 (240,25-302)	-	
	Min.-Maks.	142-480	-	
Amilaz(U/L)	AO±SS	45,43±26,31	-	
	Med (IQR)	39 (31,25-54,75)	-	
	Min.-Maks.	13-180	-	
Lipaz(U/L)	AO±SS	27,87±38,18	-	
	Med (IQR)	16,9 (11,45-29,53)	-	
	Min.-Maks.	5,8-237	-	
KCFT Yüksekliği	n (%)	7 (%12,5)		
BFT Yüksekliği	n (%)	3 (%5,4)		
Hiponatremi	n (%)	21 (%37,5)		
Hipoalbuminemi	n (%)	13 (%23,2)		

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; AO: aritmetik ortalama; SS: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi

Tablo 15. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Grubunun Biyokimyasal Parametreleri

		Hafif-Orta (n:30) (1)	Ağır (n:26) (2)	Kontrol (n:20) (3)	p
ALT (IU/L)	AO±SS	29,4±35,76	27,04±28,98	14,75±7,5	0,191 (kw=3,315)
	Med (IQR)	16 (10,5-34,5)	14,5 (11,75-26,75)	12,5 (11-18,5)	
	Min.-Maks.	6-189	8-139	6-40	
AST (IU/L)	AO±SS	37,7±57,28	28,62±17,77	19,35±5,48	0,061 (kw=5,608)
	Med (IQR)	24 (18-38)	24,5 (16,75-33,5)	19 (15-23)	
	Min.-Maks.	10-333	10-83	11-32	
Kreatinin (mg/dl)	AO±SS	0,53±0,16	0,58±0,22	0,49±0,1	0,561 (kw=1,155)
	Med (IQR)	0,51 (0,38-0,64)	0,56 (0,36-0,71)	0,51 (0,41-0,57)	
	Min.-Maks.	0,27-0,88	0,28-1,05	0,27-0,67	
Üre (mg/dl)	AO±SS	19,43±5,49	31,08±18,68	22,6±5,73	0,018* (kw=7,981) (1-2)
	Med (IQR)	20 (14,75-24)	25,5 (18,5-41,75)	23 (18,25-26,75)	
	Min.-Maks.	8-30	10-90	13-35	
Na (mmol/L)	AO±SS	135,53±3,75	132,96±5,78	-	0,05* (t=2,001)
	Med (IQR)	135,5 (133-137,25)	133 (129,75-136,25)	-	
	Min.-Maks.	128-143	121-146	-	
Albumin (g/L)	AO±SS	38,05±5,3	34,18±7,22	-	0,056 (z=-1,914)
	Med (IQR)	38,5 (34,06-43,03)	33,55 (28,25-40,95)	-	
	Min.-Maks.	26,9-46,9	21,9-45,2	-	
LDH (U/L)	AO±SS	284,67±54,08	278,92±79,7	-	0,289 (z=-1,06)
	Med (IQR)	284 (253,75-304,5)	273,5 (224,25-302)	-	
	Min.-Maks.	142-445	142-480	-	
Amilaz (U/L)	AO±SS	39,13±15,83	52,69±33,62	-	0,094 (z=-1,676)
	Med (IQR)	36 (30,75-46,5)	49,5 (31-62,75)	-	
	Min.-Maks.	13-81	14-180	-	
Lipaz (U/L)	AO±SS	17,79±9,87	39,5±53,22	-	0,027* (z=-2,218)
	Med (IQR)	13,65 (11-22,03)	22,5 (11,93-45,18)	-	
	Min.-Maks.	8,5-49,6	5,8-237	-	
KCFT Yüksekliği	n (%)	4 (%13,3)	3 (%11,5)		1γ
BFT Yüksekliği	n (%)	-	3 (%11,5)		0,094γ
Hiponatremi	n (%)	7 (%23,3)	14 (%53,8)		0,019* (kk=5,533)
Hipoalbuminemi	n (%)	2(%6,7)	11 (%42,3)		0,002* (kk=9,926)

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi, kw: Kruskal Wallis varyans analizi; kk: Ki-kare testi; γ: Fisher kesin ki-kare testi

Tablo 16. Kardiyak Tutulumu Olanlar ve Olmayanların Biyokimyasal Parametreleri

		Kardiyak Tutulumu Olan (n:43)	Kardiyak Tutulumu Olmayan (n:13)	p
ALT(IU/L)	AO±SS	28,33±26,39	28,23±49,08	0,177 (z=-1,351)
	Med (IQR)	17 (12-39)	15 (9-17)	
	Min.-Maks.	6-139	7-189	
AST(IU/L)	AO±SS	29,91±16,77	45,31±86,62	0,455 (z=-0,748)
	Med (IQR)	25 (17-41)	22 (18-28)	
	Min.-Maks.	10-83	10-333	
Kreatinin(mg/dl)	AO±SS	0,54±0,19	0,57±0,18	0,432 (z=-0,786)
	Med (IQR)	0,5 (0,37-0,65)	0,63 (0,44-0,71)	
	Min.-Maks.	0,28-1,05	0,27-0,88	
Üre(mg/dl)	AO±SS	25,37±16,25	23,08±5,36	0,553 (z=-0,593)
	Med (IQR)	20 (15-28)	23 (20-25,5)	
	Min.-Maks.	8-90	14-37	
Na(mmol/L)	AO±SS	133,84±4,97	136±4,56	0,167 (t=1,399)
	Med (IQR)	134 (131-137)	136 (133,5-137,5)	
	Min.-Maks.	121-144	128-146	
Albumin(g/L)	AO±SS	35,17±6,67	39,83±4,47	0,037* (z=-2,086)
	Med (IQR)	35 (28,5-41,3)	40,4 (38,3-43,1)	
	Min.-Maks.	21,9-46,9	27,4-45,1	
LDH(U/L)	AO±SS	284,02±68,58	275,31±61,76	0,801 (z=-0,252)
	Med (IQR)	283 (239-302)	271 (242-300,5)	
	Min.-Maks.	142-480	142-386	
Amilaz(U/L)	AO±SS	46,53±28,69	41,77±16,54	0,662 (z=-0,437)
	Med (IQR)	42 (29-55)	34 (32-48,5)	
	Min.-Maks.	13-180	28-88	
Lipaz(U/L)	AO±SS	31,43±42,82	16,07±8,23	0,125 (z=-1,534)
	Med (IQR)	18,3 (11,6-32,9)	12,3 (11,25-17,9)	
	Min.-Maks.	5,8-237	9,1-38,8	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler

Akut faz reaktanlarını incelediğimizde; MIS-C grubunda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 38,2±19,79 mm/sa, CRP 152,41±82,75 mg/dl, prokalsitonin 9,74±20,6 ng/mL, IL-6 191,78±245,78 pg/mL, ferritin 365,41±286,75 ug/L ve kontrol grubunda sedimentasyon 11,75±3,54 mm/sa, CRP 2,38±3,35 mg/dl izlendi. MIS-C grubunda kontrol grubuna göre CRP ve ESR anlamlı yüksek izlendi (sırası ile p=0,0001, p=0,0001), (Tablo 17).

Tablo 17. MIS-C ve Kontrol Grubunun Akut Faz Reaktanları

		MIS-C(n:56)	Kontrol(n:20)	p
ESR (mm/sa)	AO±SS	38,2±19,79	11,75±3,54	0,0001* (t=9,583)
	Med (IQR)	36,5 (22-54,75)	11,5(9,25-15,5)	
	Min.-Maks.	2-83	5-18	
CRP (mg/dl)	AO±SS	152,41±82,75	2,38±3,35	0,0001* (z=-6,571)
	Med (IQR)	150,5 (90,06-219,65)	1,04(0,36-2,75)	
	Min.-Maks.	8,16-339	0,19-12	
Ferritin (ug/L)	AO±SS	365,41±286,75		
	Med (IQR)	286,5 (169,75-518,75)		
	Min.- Maks	29,4 - 1669		
Prokalsitonin(ng/mL)	AO±SS	9,74±20,6	-	
	Med (IQR)	1,69 (0,64-9,06)	-	
	Min.-Maks.	0,05-100	-	
IL-6(pg/ml)	AO±SS	191,78±245,78	-	
	Med (IQR)	124 (14,25-236,5)	-	
	Min.-Maks.	2,65-1022	-	
ESR Yüksekliği	n (%)	45 (%80,4)		
CRP Yüksekliği	n (%)	56 (%100)		
Prokalsitonin Yüksekliği	n (%)	47 (%83,9)		
Ferritin Yüksekliği	n (%)	54 (%96,4)		
IL-6 Yüksekliği	n (%)	41 (%93,2)		

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdeler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi

Hafif-orta grupta ESR 39,13±21,48 mm/sa, CRP 136,57±74,47 mg/dl, prokalsitonin 9,6±25,6 ng/ml, IL-6 201,39±285,07 pg/ml, ferritin 349,59±348,66 ug/L ve ağır grupta ESR 37,12±17,99 mm/sa, CRP 170,68±89,36 mg/dl, prokalsitonin 9,91±13,17 ng/dl, IL-6 181,74±203,06 pg/ml, ferritin 383,65±198,08 ug/L olarak görüldü. Prokalsitonin ağır grupta hafif-orta gruba göre anlamlı derece yüksek olduğu izlendi (p=0,01). Akut faz reaktanları ayrıca tekrar değerlendirildiğinde; Hasta grubunda ESR yüksekliği 45 (%80,4), CRP yüksekliği 56 (%100), prokalsitonin yüksekliği 47 (%83,9), ferritin yüksekliği 54 (%96,4), IL-6 yüksekliği 41 (%73,2) hastada görüldü. Gruplar arası değerlendirmede ise anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05), (Tablo 18).

Bu parametreleri kardiyak tutulumlara göre incelediğimizde; tutulum olan grupta ESR 39,42±19,63 mm/sa, CRP 136,57±74,47 mg/dl, prokalsitonin 9,6±25,6 ng/ml, IL-6 195,45±232,86 pg/ml, ferritin 386,98±295,72 ug/L ve tutulum olmayan grupta ESR 34,15±20,57 mm/sa, CRP 161,83±90,44 mg/dl, prokalsitonin 3,87±6,22 ng/ml, IL-6 178,93±300,41 pg/ml, ferritin 294,06±252,22 ug/L bulundu, gruplar arasında fark izlenmedi (p>0,05), (Tablo 19).

Tablo 18. Hafif-Orta ve Ağır MIS-C Grubunun Akut Faz Reaktanları

		Hafif-Orta (n:30) (1)	Ağır (n:26) (2)	Kontrol (n:20) (3)	P
ESR (mm/sa)	AO±SS	39,13±21,48	37,12±17,99	11,75±3,54	0,0001* (f=17,421) (1-3,2-3)
	Med (IQR)	37 (18,75-57)	35,5 (22-54,25)	11,5 (9,25-15,5)	
	Min.-Maks.	8-83	2-78	5-18	
CRP (mg/dl)	AO±SS	136,57±74,47	170,68±89,36	2,38±3,35	0,0001* (kw=44,498) (1-3,2-3)
	Med (IQR)	128,85 (83,8-159,25)	165,84 (103,83-252,5)	1,04 (0,36-2,75)	
	Min.-Maks.	18,17-339	8,16-298	0,19-12	
Prokalsitonin (ng/mL)	AO±SS	9,6±25,6	9,91±13,17	-	0,01* (z=-2,588)
	Med (IQR)	0,85 (0,43-2,96)	4,12 (1,1-13,4)	-	
	Min.-Maks.	0,05-100	0,11-50,3	-	
IL-6 (pg/ml)	AO±SS	201,39±285,07	181,74±203,06	-	0,847 (z=-0,193)
	Med (IQR)	124 (14,5-271)	121 (10,93-241,75)	-	
	Min.-Maks.	3,1-1022	2,65-630	-	
Ferritin (ug/L)	AO±SS	349,59±348,66	383,65±198,08	-	0,076 (z=-1,774)
	Med (IQR)	199,5 (131-444,75)	336 (241,25-544,5)	-	
	Min.-Maks.	77,2-1669	29,4-780	-	
ESR Yüksekliği	n (%)	22 (%73,3)	23 (%88,5)		0,155 (kk=2,02)
CRP Yüksekliği	n (%)	30 (%100)	26 (%100)		-
Prokalsitonin Yüksekliği	n (%)	23 (%76,7)	24 (%92,3)		0,154γ
Ferritin Yüksekliği	n (%)	30 (%100)	24 (%92,3)		0,211γ
IL-6 Yüksekliği	n (%)	21 (%95,5)	20 (%90,9)		1γ

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdeler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi, kw: Kruskal Wallis varyans analizi; kk: Ki-kare testi; γ: Fisher kesin ki-kare testi, ; f: Tek yönlü varyans analizi

Tablo 19. Kardiyak Tutulumu Olan ve Olmayan Grupta Akut Faz Reaktanları

		Kardiyak Tutulumu Olan (n:43)	Kardiyak Tutulumu Olmayan (n:13)	P
ESR (mm/sa)	AO±SS	39,42±19,63	34,15±20,57	0,406 (t=-0,838)
	Med (IQR)	38 (24-55)	30 (14,5-51,5)	
	Min.-Maks.	2-83	11-72	
CRP (mg/dl)	AO±SS	149,56±81,21	161,83±90,44	0,644 (t=0,465)
	Med (IQR)	151 (88,14-202)	150 (88,81-235,44)	
	Min.-Maks.	8,16-298	44,27-339	
Prokalsitonin (ng/mL)	AO±SS	11,52±23,04	3,87±6,22	0,109 (z=-1,601)
	Med (IQR)	1,87 (0,86-11,3)	0,79 (0,29-4,7)	
	Min.-Maks.	0,05-100	0,17-17,9	
IL-6 (pg/ml)	AO±SS	195,45±232,86	178,93±300,41	0,657 (z=-0,45)
	Med (IQR)	126 (14-271)	81,2 (22,88-169,75)	
	Min.-Maks.	2,65-1022	3,1-999	
Ferritin (ug/L)	AO±SS	386,98±295,72	294,06±252,22	0,177 (z=-1,349)
	Med (IQR)	301 (175-600)	212 (128,1-362,5)	
	Min.-Maks.	29,4-1669	77,2-913	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdeler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi

Koagülasyon parametrelerinde hasta grubunda D-dimer 1662,27±2291,17 ng/ml ve fibrinojen 575,29±170,96 mg/dl izlenirken; hafif-orta grupta D-dimer 982,47±664,19 ng/mL, fibrinojen 565,43±143,49 mg/dL ve ağır grupta D-dimer

2446,65±3137,3 ng/ml ve fibrinojen 586,65±200,42 mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Kardiyak tutulum olan grupta D-dimer 1860,33±2522,91ng/ml ve fibrinojen 578,02±178,67 mg/dl ve olmayan grupta grubunda D-dimer 1007,15±1084,78,17 ng/ml ve fibrinojen 566,23±148,73mg/dL idi, Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$), (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta Gruplarında Koagülasyon Parametreleri

		MIS-C (n:56)		p
D-dimer (ng/mL)	AO±SS	1662,27±2291,17		
	Med (IQR)	900 (540,75-1812,25)		
	Min.-Maks.	206-11834		
Fibrinojen (mg/dL)	AO±SS	575,29±170,96		
	Med (IQR)	568,5 (462,5-652,25)		
	Min.-Maks.	226-1095		
D-dimer Yüksekliği	n (%)	44 (%78,6)		
Fibrinojen Yüksekliği	n (%)	53 (%94,6)		
		Hafif-Orta(n:30)	Ağır(n:26)	p
D-dimer (ng/mL)	AO±SS	982,47±664,19	2446,65±3137,3	0,089 (z=-1,7)
	Med (IQR)	890,5 (427,75-1428,5)	924 (583,5-3489,5)	
	Min.-Maks.	206-2908	283-11834	
Fibrinojen (mg/dL)	AO±SS	565,43±143,49	586,65±200,42	0,647 (t=-0,46)
	Med (IQR)	564,5 (471,25-630,25)	573,5 (453-683,25)	
	Min.-Maks.	306-941	226-1095	
D-dimer Yüksekliği	n (%)	22 (%73,3)	22 (%84,6)	0,305 (kk=1,053)
Fibrinojen Yüksekliği	n (%)	29 (%96,7)	24 (%92,3)	0,592 γ
Kardiyak Tutulum		Olan (n:43)	Olmayan (n:13)	p
D-dimer (ng/mL)	AO±SS	1860,33±2522,91	1007,15±1084,78	0,159 (z=-1,407)
	Med (IQR)	1008 (573-1857)	617 (451,5-989,5)	
	Min.-Maks.	206-11834	232-4301	
Fibrinojen (mg/dL)	AO±SS	578,02±178,67	566,23±148,73	0,83 (t=-0,216)
	Med (IQR)	570 (460-678)	567 (438,5-618)	
	Min.-Maks.	226-1095	384-941	

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; t: Bağımsız gruplarda t testi; kk: Ki-kare testi; γ : Fisher kesin ki-kare testi

Kardiyak parametreler değerlendirildiğinde; MIS-C grubunda NT Pro-BNP 3378,25±5303,26 ng/L, troponin 35,47±80,73 ng/L, CK-MB 14,98±52,38 ug/L izlendi. Hafif-orta şiddetteki MIS-C hastalarında NT Pro-BNP 863,41±1224,94 ng/L, troponin 11,36±18,06 ng/L, CK-MB 5±19,5 ug/L ve ağır şiddetteki MIS-C hastalarında NT Pro-BNP 6279,99±6617,2 ng/L, troponin 63,29±111,61 ng/L, CK-MB 26,51±73,06 ug/L izlendi. Kardiyak parametrelerin tümünün ağır grupta daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,001$, $p=0,011$), (Tablo 21). Hasta grupta NT Pro-BNP yüksekliği 42 (%75) çocukta troponin yüksekliği 20 (%35,7) çocukta hafif-orta grupta, NT Pro-BNP yüksekliği 18 (%60) kişide, troponin

yüksekliği yedi (%23,3) kişide; ağır grupta, NT Pro-BNP yüksekliği 24 (%92,3) kişide, troponin yüksekliği 13 (%50) kişide görüldü. Hem NT Pro-BNP hem de troponin yüksekliği ağır grupta istatistiksel anlamlı olarak daha sıktı (sırası ile p=0,005, p=0,038). Kardiyak tutulum olan ve olmayan gruplara göre kardiyak parametreler incelendiğinde; tutulum izlenen grupta NT Pro-BNP 4126,81±5654,28 ng/L, troponin 44,24±90,39ng/L, CK-MB 19,09±59,32 ug/L ve tutulum izlenmeyen grupta NT Pro-BNP 902,27±2890,83 ng/L, troponin 6,46±9,27 ng/L, CK-MB 1,42±1,54 ug/L olarak izlendi. Kardiyak tutulum olan grupta bu parametrelerin tümünün daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile p=0,0001, p=0,002, p=0,035), (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta Gruplarının Kardiyak Parametreleri

		MIS-C(n:56)		p
NTPro-BNP(ng/L)	AO±SS	3378,25±5303,26		
	Med (IQR)	759(173,5-3508,5)		
	Min.-Maks.	13,4-19781		
Troponin(ng/L)	AO±SS	35,47±80,73		
	Med (IQR)	6,64(3,95-21,38)		
	Min.-Maks.	3-523		
CK-MB(ug/L)	AO±SS	14,98±52,38		
	Med (IQR)	1,33(0,79-3,5)		
	Min.-Maks.	0,3-362		
NTPro-BNPYüksekliği	n (%)	42(%75)		
TroponinYüksekliği	n (%)	20(%35,7)		
		Hafif-Orta(n:30)	Ağır(n:26)	p
NT Pro-BNP(ng/L)	AO±SS	863,41±1224,94	6279,99±6617,2	0,0001*(z=-4,009)
	Med (IQR)	270(89,78-1031,25)	3275(472,5-12073)	
	Min.-Maks.	13,4-4930	92,8-19781	
Troponin(ng/L)	AO±SS	11,36±18,06	63,29±111,61	0,001*(z=-3,41)
	Med (IQR)	4,53(3-11,3)	16,9(6,24-102,25)	
	Min.-Maks.	3-93,3	3-523	
CK-MB(ug/L)	AO±SS	5±19,5	26,51±73,06	0,011*(z=-2,538)
	Med (IQR)	0,91(0,65-1,66)	1,58(1,08-12,8)	
	Min.-Maks.	0,3-108	0,4-362	
NT Pro-BNP Yüksekliği	n (%)	18(%60)	24(%92,3)	0,005*(kk=7,754)
Troponin Yüksekliği	n (%)	7(%23,3)	13(%50)	0,038*(kk=4,314)
Kardiyak Tutulum		Olan (n:43)	Olmayan (n:13)	p
NT Pro-BNP (ng/L)	AO±SS	4126,81±5654,28	902,27±2890,83	0,0001*(z=-4,279)
	Med (IQR)	1722 (426-4662)	91,7 (51,15-181)	
	Min.-Maks.	37,9-19781	13,4-10521	
Troponin(ng/L)	AO±SS	44,24±90,39	6,46±9,27	0,002*(z=-3,114)
	Med (IQR)	14,4 (4,85-26,7)	3,95 (3-4,72)	
	Min.-Maks.	3-523	3-37,1	
CK-MB(ug/L)	AO±SS	19,09±59,32	1,42±1,54	0,035*(z=-2,106)
	Med (IQR)	1,39 (0,83-3,62)	0,75 (0,52-1,53)	
	Min.-Maks.	0,35-362	0,3-5,4	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdeler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; kk: Ki-kare testi

MIS-C grubunun tanı anındaki ortalama TNC değeri 1598,34±1263,8 ng/L iken, kontrol grubunun ortalaması 953,41±230,08 ng/L ile MIS-C grubuna göre düşüktü ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hafif-orta grupta yer alan hastaların tanı anındaki TNC ortalamaları 1121,61±574,26 ng/L ve ağır grupta ise 2148,42±1594,95 ng/L bulundu ve ağır grubun tanı anındaki TNC değeri hafif-orta gruba göre anlamlı yüksekti ($p=0,002$), (Tablo 22).

MIS-C grubunun tanı anındaki ortalama OPN değeri 16,3±19,19 ng/ml izlenirken, kontrol grubunda OPN 9,19±2,45 ng/mL idi. Kontrol grubunda MIS-C grubuna göre düşüktü ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hafif-orta grupta yer alan hastaların tanı anındaki OPN ortalamaları 10,66±5,91 ng/mL, ağır grubun ise tanı anı ortalaması 21,95±25,49 ng/mL olarak izlendi. Hafif orta grubuna göre ağır grupta OPN değeri yüksekti ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$), (Tablo 22).

Kardiyak tutulumuna göre TNC değerleri karşılaştırıldığında; tutulum olan grubunun tanı anındaki ortalama tenascin-C değeri 1615,89±1256,16ng/L iken, tutulum olmayan grubunun ortalaması 1540,3±1339,02 ng/L idi. Osteopontin ortalamalarına bakıldığında; tutulum olan grupta 16,55±18,22 ng/ml iken tutulum olmayan grupta 15,56±22,65 ng/ml bulundu. Her iki parametre de kardiyak tutulum olan grupta daha yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$), (Tablo 22).

Anakinra tedavisi alan hastalarda TNC düzeyi ortalama 1859,74±1369,51 ng/L ve OPN düzeyi ortalama 17,33±18,11ng/mL saptanırken anakinra tedavisi almayan grupta bu değerler TNC için 1541,52±1248,41 ng/L ve OPN için 16,09±19,61 idi. Anakinra alan grupta her iki parametre daha yüksek olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırası ile $p=0,295$, $p=0,617$).

Tablo 22. Hasta Gruplarında Tenascin-C ve Osteopontin Değerleri

		MIS-C (n:56)	Kontrol (n:20)		P
Tenascin-C (ng/L)	AO±SS	1598,34±1263,8	953,41±230,08		0,064 (z=-1,856)
	Med (IQR)	1136,71 (878,74-1641,98)	957,12 (882,12-1097,46)		
	Min.-Maks.	297,03-5950,5	404,36-1282,6		
Osteopontin (ng/ml)	AO±SS	16,3±19,19	9,19±2,45		0,81 (z=-0,241)
	Med (IQR)	9,13 (6,4-13,41)	8,67 (7,71-10,79)		
	Min.-Maks.	4,65-89,65	5,13-14,89		
		Hafif-Orta (n:30) (1)	Ağır (n:26) (2)	Kontrol(n:20) (3)	P
Tenascin-C (ng/L)	AO±SS	1121,61±574,26	2148,42±1594,95	953,41±230,08	0,002* (kw=12,759) (1-2,2-3)
	Med (IQR)	944,5 (810,16-1294,22)	1388,13 (1007,21-3348,57)	957,12 (882,12-1097,46)	
	Min.-Maks.	297,03-3317,34	666,26-5950,5	404,36-1282,6	
Osteopontin (ng/ml)	AO±SS	10,66±5,91	21,95±25,49	9,19±2,45	0,78 (kw=0,496)
	Med (IQR)	8,7 (6,93-11,2)	9,73 (6,38-33,35)	8,67 (7,71-10,79)	
	Min.-Maks.	4,65-26,72	4,75-89,65	5,13-14,89	
		Kardiyak Tutulumu Olan (n:43)	Kardiyak Tutulumu Olmayan (n:43)		P
Tenascin-C (ng/L)	AO±SS	1615,89±1256,16	1540,3±1339,02		0,409 (z=-0,825)
	Med (IQR)	1193,16 (878,16-1668,41)	938,65 (853,61-1631,69)		
	Min.-Maks.	297,03-5950,5	648,02-5313,37		
Osteopontin (ng/ml)	AO±SS	16,55±18,22	15,56±22,65		0,547 (z=-0,602)
	Med (IQR)	9,73 (6,39-19,98)	8,55 (6,36-10,5)		
	Min.-Maks.	4,75-89,65	4,65-88,65		

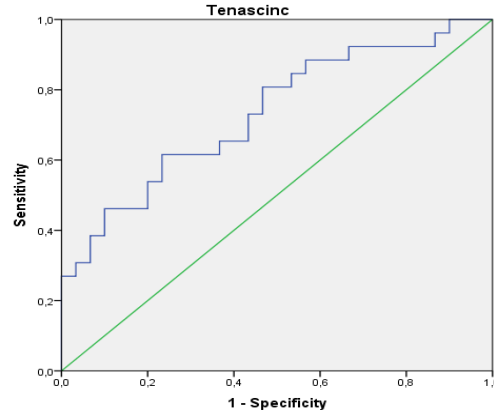
*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdeler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Mann Whitney U testi; kw: Kruskal Wallis varyans analizi

Tenascin-C ve osteopontinin diğer akut faz reaktanları ve kardiyak parametreler ile korelasyonu incelendiğinde; tenascin-C değerleri ile NLO (p=0,0049), prokalsitonin (p=0,042) ve NT Pro-BNP (p=0,041) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu. Osteopontin değerleri ile trombosit (p=0,046) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon izlenirken; ferritin (p=0,016) ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon izlendi.

Tek değişkenli analizlerde; hastalığın ağır MIS-C grubu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler incelendi ve tenascin-C, üre, lipaz, D-dimer, NT Pro-BNP ve troponin değerlerinin yükselmesinin ağır MIS-C görülme riskine arttırıcı yönde etki ettiği görüldü. Ayrıca lenfosit, trombosit, albümin ve LVEF değerlerinin yükselmesinin ağır MIS-C görülme riskine düşürücü yönde etki ettiği görüldü. Tek değişkenli modellerde anlamlı etkisi olan değişkenler ile kurulan çok değişkenli model

sonucunda ağır MIS-C grubu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan bağımsız faktörlerin trombosit ve troponin olduğu görüldü. Trombosit artışının hastalığın ağır olması riski üzerinde düşürücü yönde, troponin artışının ise hastalığın ağır olması riski üzerinde arttırıcı yönde etki ettiği görüldü.

Tenascin-C ve osteopontin değerlerinin MIS-C hastalığın ağır olması durumunu ayırt ediciliği ROC analizi ile incelenmiştir. Osteopontinin istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt ediciliği olmadığı görülmüştür. Tenascin-C'nin ise hastalığın ağır olması durumunun %73,3 (AUC) düzeyinde ayırt ettiği tespit edilmiştir. TNC değerleri için iki ayrı kesim noktası önerisine bakıldığında 965,03 ng/L değerine göre kesim yapıldığında ağır hastaları ayırt etmede %80,8 duyarlı ve %53,3 seçici olduğu; 1290,37 ng/L değerine göre kesim yapıldığında ise ağır hastaları ayırt etmede %61,5 duyarlı ve %76,7 seçici olduğu görüldü.



Şekil 6. Tenascin-C ve Hastalık Şiddeti Arasındaki ROC Analizi

4.5. ALTINCI AY LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalarımızın altıncı ay poliklinik kontrollerinde bakılan hemogram parametreleri, KCFT ve BFT, biyokimyasal parametreleri, koagülasyon parametreleri ve kardiyak parametrelerinin belirgin şekilde düşerek normale döndüğü görüldü (Tablo 23). Hastaların 6.ay kontrollerindeki ortalama TNC ise $1421,6 \pm 1118,42$ ng/L bulundu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

Altıncı ay kontrollerinde bakılan OPN ortalaması 16,07±17,55 ng/L olarak görülürken bu parametre için de kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05), (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların 6.Ay Laboratuvar Bulguları

	Tanı (AO±SS)	6. Ay (AO±SS)	Tanı Med (IQR)	6. Ay Med (IQR)	Tanı Min-Maks	6. Ay Min-Maks	Grup İçi p Değeri
Hemoglobin (g/dL)	12,07±1,64	13,02±1,33	12,81 (12,03-13,85)	12,81 (12,03-13,85)	10,8-16,7	10,8-16,7	0,0001**
Hematokrit (%)	38,74±4,88	40,13±3,78	37,8 (36,58-40,78)	37,8 (36,58-40,78)	32,6-50,1	32,6-50,1	0,0001**
Lökosit (K/uL)	12,31± 6,52	8,76±2,77	11,32 (6,82-15,4)	7,49 (5,27-9,67)	2,56-28,87	2,49-14,43	0,0001**
Nötrofil (K/uL)	9,78±6,22	7,94±5,29	8,49 (6,45-13,33)	8,49 (6,45-13,33)	2,17-23,09	2,17-23,09	0,0001**
Trombosit (K/uL)	227,41±123,46	314,55±74,33	223,5 (154-249)	315,5 (248,25-367)	81-567	200-479	0,0001**
NLO	9,12±5,99	1,59±1,15	9,29 (3,65-13,05)	1,2 (0,88-1,8)	1,25-26,5	0,54-5,98	0,0001* (t=-7,842)
ALT (U/L)	28,75 ± 27,37	17,11 ± 25,05	17,1 (6,25-25,75)	17,1 (6,25-25,75)	6-133	6-83	0,006**
AST (U/L)	30,68 ± 16,96	26,51 ± 15,75	26,5 (15,75-41,75)	26,5 (15,75-41,75)	10-83	10-63	0,008**
Kreatinin (mg/ml)	0,53±0,14	0,47±0,10	0,44 (0,40-0,55)	0,44 (0,40-0,55)	0,27-0,96	0,27-0,96	0,002**
Üre (mg/ml)	26,1±15,38	22,35±5,26	22,5 (17,25-28)	22 (19,25-25,75)	10-90	6-34	0,769 (z=-,293)
Na (mmol/ml)	134,7±4,5	139,75±2,24	135,5 (132-137)	140 (138-141)	123-146	135-144	0,0001* (t=-6,709)
Albumin (gr/dl)	37,02±6,41	43,21±4,75	38,15 (31,65-43,08)	43,8 (39,05-46,98)	24,1-46,9	32,7-49,9	0,0001* (t=-6,219)
ESR (mm/sa)	37,13±19,98	10±12,42	38 (20,25-54,75)	5 (3-10,75)	2-80	2-64	0,0001* (t=7,362)
CRP (mg/dl)	121,84 ± 145,16	0,70±2,68	0,70 (0,28-1,59)	0,70 (0,28-1,59)	0,1-260	0,1-260	0,0001**
Ferritin (ug/L)	306,57 ± 624,9	286,15±519,3	286,15 (159,9-586,26)	286,15 (159,9-586,26)	4,29-1669	4,29-1669	0,163
D-dimer (ng/L)	959,88 ± 72,72	919,61±120,75	919,61 (91,5-120,75)	919,61 (91,5-120,75)	1,9-1387	1,9-1387	0,910
BNP (ng/L)	312,64±5185,03	36,39±21,65	36,39 (21,65-68,43)	36,39 (21,65-68,43)	5,56-318	5,56-318	0,0001**
Troponin (ng/L)	37,97±89,01	3,46±0,9	6,21 (3,61-21,65)	3 (3-3,43)	3-523	3-6,49	0,0001* (z=-4,454)
Tenascin-C (ng/L)	1659,62±1407,36	1421,6±1118,42	1051,62 (873,82-1907,9)	1011 (846,49-1543,96)	97,03-5950,5	706,19-5991,94	0,946
Osteopontin (ng/mL)	17,38 ± 21,41	16,07±17,55	8,83 (8,36-18,74)	9,34 (7,96-18,98)	5,58-89,65	5,88-89,65	0,338

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, t: Bağımlı gruplarda t testi

4.6. GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların EKG bulguları değerlendirildiğinde; tüm çalışma grubunda 15 (%26,8) kişide, hafif-orta grupta, 4 (%13,3) kişide ve ağır grupta 11 (%42,3) hastada EKG anormalliği görüldü. Gruplar arası karşılaştırmada EKG anormalliğinin ağır

grupta daha sık olduğu bulundu ($p=0,015$), (Tablo 24) Ekokardiyografilerinde anormallik bulunan hasta sayısı MIS-C grubunda 33 (%58,9), hafif-orta grupta 12 (%40) ve ağır grupta 21 (%80,8) idi. Ağır grupta görülen EKO anormalliğinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi ($p=0,0001$). Yapılan EKO'larda; MIS-C hastalarının tanı anındaki LVEF ortalaması $\%61,25\pm 6,38$ iken kontrol grubunun EF ortalaması $\%70,05\pm 3,78$ olarak izlendi ve hasta grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,0001$). (Tablo 24)

LVEF düşüklüğü 19 hastada (%33,9), perikardiyal efüzyon 18 hastada (%32,1), mitral yetmezlik 16 hastada (%28,6), koroner arter lezyonu 14 hastada (%25), izlendi. Koroner arter lezyonu olan 14 (%25) hastanın on birinde (%19,6) koroner arter dilatasyonu izlenirken, üçünde (%5,4) koroner arter anevrizması mevcuttu. (Tablo..) Hafif-orta grubun EKO incelemelerine bakıldığında LVEF düşüklüğü iki (%6,7) kişide, perikardiyal efüzyon ve koroner arter lezyonu altı (%20) kişide, koroner arter dilatasyonu beş (%16,7) kişide, koroner arter anevrizması, mitral yetmezlik birer (%3,3) kişide görüldü. Ağır grupta; LVEF düşüklüğü 17 (%65,4) kişide, mitral yetmezlik 15 (%57,7) kişide, perikardiyal efüzyon 12 (%46,2) kişide, dokuz (%34,6) kişide, koroner arter lezyonu sekiz (%30,8) kişide, koroner arter dilatasyonu altı (%23,1) kişide, koroner arter anevrizması iki (%7,7) kişide vardı. Bu EKO bulguları karşılaştırıldığında; ağır grupta LVEF düşüklüğü, perikardiyal efüzyon ve mitral yetmezlik daha sıklıkla (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,004$, $p=0,037$), (Tablo 24).

Tablo 24. Görüntüleme Bulguları

	MIS-C (n:56) (%)	Hafif-Orta (n:30) (%)	Ağır (n:26) (%)	p
EKG Anormalliği	15 (%26,8)	4 (%13,3)	11 (%42,3)	0,015*(kk=5,963)
EKO Anormalliği	33 (%58,9)	12 (%40)	21 (%80,8)	0,0001*(kk=30,254)
Düşük LVEF	19 (%33,9)	2 (%6,7)	17 (%65,4)	0,0001*(kk=34,66)
Perikardiyal Efüzyon	18 (%32,1)	6 (%20)	12 (%46,2)	0,037*(kk=4,368)
Koroner Arter Lezyonu	14 (%25)	6 (%20)	8 (%30,8)	0,353(kk=0,862)
Koroner Arter Anevrizması	3 (%5,4)	1 (%3,3)	2 (%7,7)	0,592 γ
Koroner Arter Dilatasyonu	11 (%19,6)	5 (%16,7)	6 (%23,1)	0,547(kk=0,363)
Mitral Yetmezlik	16 (%28,6)	1 (%3,3)	15 (%57,7)	0,0001*(kk=20,167)

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med (IQR): ortanca (25. – 75. Yüzdelikler); min – maks: en küçük – en büyük değerler; ; kk: Ki-kare testi

Hastalar 6.ayda EKO ile değerlendirildiğinde tanı anında anormallik olanların; hastaların tümünde LVEF düzelmişti, sadece iki hastada mitral yetmezliğin, birer hastada perikardiyal efüzyon ve koroner arter dilatasyonun devam ettiği görüldü. Altıncı ay LVEF ortalamaları %66,68±2,95 olarak saptandı.

Yapılan EKO'larda düşük LVEF saptanan hastalar ve normal LVEF oranı olan hastalara baktığımızda; LVEF düşüklüğü olan grupta TNC ortalama 1763,48±1183,67 ng/L, olmayan grupta 1513,55±1310,67 ng/L ve OPN ortalama düşüklük olan grupta 14,77±14,76 ng/mL, olmayan grupta 17,19±21,5 ng/mL bulundu. Gruplar arasında değerler benzerdi (p>0,05).

Koroner arter lezyonu (CAL) olan ve olmayan hastaların TNC ve OPN değerleri karşılaştırıldı. CAL olan grupta TNC 1471,71±946,65 ng/L ve OPN 14,39±16,15ng/mL olarak izlenirken, olmayan grupta TNC 1640,56±1360,56 ng/L ve OPN 16,88±20,16 olarak izlendi. Gruplar arasında TNC ve OPN değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırası ile p= 0,835 p=0,656).

Altıncı ay kontrollerinde hastalarımıza yaptığımız EKO'larda patolojik bulgusu olan hastalarda ortalama TNC 1514,45±663,4 ng/L ve OPN 8,02±3,45 ng/mL iken; EKO bulguları normal olan hastalarda ortalama TNC 1675,75±1471,94 ng/L ve OPN 18,55±22,43ng/mL idi. Her iki grup arasında TNC ve OPN düzeyleri benzerdi (p>0,05).

5.TARTIŞMA

MIS-C, tipik olarak akut enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı, enfeksiyon sonrası ortaya çıkan hiperenflamatuvar bir yanıttır. Ateş, yüksek enflamatuvar belirteçler, sitokin fırtınası ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir (41). MIS-C, yenidoğan döneminden genç erişkinliğe kadar geniş bir yaş aralığında görülür. Okul çağındaki çocuklarda daha sık görüldüğü ve vakaların büyük çoğunluğunun 5-14 yaş grubunda olduğu bilinmektedir (111). Hoste ve ark.'nın Ghent Üniversitesi Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada 953 MIS-C vakası incelenmiş ve yaş ortalaması 8,4 yıl bulunmuştur (112). Çiftdoğan ve ark.'nın Türkiye'nin 17 şehrinde 25 farklı hastanede gerçekleştirdiği bir çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 7 yıl olarak bulunmuştur (87). Santos ve ark.'nın 98 makaleyi inceleyerek yaptığı bir sistematik incelemede de 2275 MIS-C hastasının ortanca yaşı 8,9 yıldır (113). Çalışmamızda da hastalarımızın yaş ortalaması literatüre benzer şekilde $8,34 \pm 4,15$ (min-maks: 2-17,5) yıl olarak saptadık.

MIS-C vakalarının, cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, erkek çocuklar daha yüksek oranda etkilenmektedir (111). Farklı çalışmalarda erkek cinsiyet oranı %43-82,5 arasında bildirilmiştir (40,84,90,114,115). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkek çocuklar daha fazla etkilenmişti, ancak farklılık anlamlı değildi.

MIS-C hastalarında geliş vital bulgularının, hastalığın şiddetini ve seyrini belirlemede önemli olduğu bilinmektedir. Bu hastalar genellikle ateş, taşikardi ve hipotansiyon gibi bulgularla başvururlar. Ateş, diğer enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi MIS-C'de de önemli bir klinik belirti olarak öne çıkar. MIS-C hastalarının neredeyse tamamında görülen ateş, hastalığın sistemik enflamasyon ve bağışıklık tepkisi ile ilişkisini desteklemektedir. Ateşin, vücudun enfeksiyona veya enflamasyona karşı bir savunma mekanizması olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (45,46). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde tüm MIS-C hastalarında en sık semptomun ateş olduğu görülmektedir (40,49,87,111,116-118). Hasta grubumuzun da tamamında (n:56, %100) ateş izlendi ve ortalama en yüksek vücut sıcaklığı $39,26 \pm 0,61$ °C idi. Taşikardi, enflamatuvar yanıtın kardiyovasküler sisteme etkisiyle ilişkilidir ve hastaların %54-%72'sinde görülmektedir (40,49,82,119). MIS-C hastalarında hipotansiyon %30-43 hastada görüldüğü bilinmekte ve bazen şok tablosu ile yoğun

bakım ihtiyacı gerektirebilmektedir. Takipne ise diğer görülebilen bulgulardandır ancak sıklığının diğerleri kadar belirgin olmadığı bilinmektedir (40,49). Hastalarımızda literatüre uygun şekilde, MIS-C hastalarında kalp tepe atımı ve solunum sayısı değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü.

Bilindiği üzere MIS-C, SARS-CovV-2 enfeksiyondan sonra ortaya çıkan çocuklarda sistemik tutulumlarla karakterize bir hastalıktır. Literatürü incelediğimizde en sık sistem tutulumun gastrointestinal sistem tutulumu, kardiyovasküler sistem tutulumu ve hematolojik sistem tutulumu olduğu görülmektedir (51,87,120). Bizim çalışmamızda ise en sık hematolojik tutulum vardı.

Hematolojik tutulum, MIS-C hastalarında sık görülmekte ve hastalığın ciddiyetini artıran faktörlerden olarak bilinmektedir. Hastaların hemogram bulgularında anemi, trombositopeni, lenfopeni ve nötrofil rapor edilmiştir. Aneminin, enflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak geliştiği ve trombositopeninin vasküler disfonksiyon ve pıhtılaşma bozuklukları sonucunda geliştiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda MIS-C hastalarında trombositopeni %12-45 oranında görülmüştür (51,112,121). Hastalarımızda literatüre benzer şekilde hemoglobin, hematokrit ve lenfosit değerleri anlamlı olarak düşükken nötrofil değeri anlamlı olarak yüksekti. Trombosit değerlerinde anlamlı farklılık izlenmese de hastaların %19,6'sında trombositopeni mevcuttu. Ağır gruptaki hastalarımızda lökosit ve trombosit sayısı anlamlı olarak yüksekti. Yapılan çalışmalarda da ağır MIS-C hastalarında daha sık lenfopeni (112) ve daha yüksek lökosit, nötrofil sayıları bildirilmiştir (121).

MIS-C hastalarında D-dimer seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olması ile tromboembolik komplikasyonların riskinin olduğu bilinmektedir (113). MIS-C hastalarında D-dimer yüksekliği %60-80 oranında rapor edilmiştir (49,86,122). Buna rağmen literatürde tromboembolik olay saptanan MIS-C hastası oldukça azdır. Güner Özenen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların %2,1'inde trombolitik olay izlenmiştir (123). Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda %84 oranında D-dimer yüksekliği olmasına karşın bilinç değişikliği olan iki (%3,6) hastamızda tromboz saptandı.

Gastrointestinal semptomlar, MIS-C hastalarında oldukça yaygın olup, literatürde önemli bir yer tutmaktadır. MIS-C vakalarının yaklaşık %60-90'ında mide

bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal bulgular rapor edilmiştir (45,51,113,118,124). Özellikle abdominal ağrı, bazı çalışmalarda daha belirgin bir semptom olarak ortaya çıkmış ve bu vakaların bir kısmında apendektomiye kadar ilerleyen cerrahi müdahaleler gerekmiştir (124). Literatürde bu semptomların yüksek prevalansı, MIS-C'nin bağışıklık sistemi üzerinde yarattığı aşırı enflamatuvar yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalarımız da benzer şekilde kliniğimize kusma (n:28, %50), ishal ve karın ağrısı (n:23, %41,1) gibi şikayetlerle başvurdu. GIS tutulumu hastaların %82'sinde vardı. Bu hastaların beşinde (%10,9) KCFT yüksekliği vardı.

Mukokutanöz bulgular, özellikle konjonktivit ve döküntüler MIS-C hastalarında yaygın görülen belirtiler arasındadır. Yapılan araştırmalarda, konjonktivit, çilek dil, periorbital ödem, çilek dili ve palmoplantar eritem gibi semptomlarla karakterize dermatolojik tutulum hastaların %45-83'ünde görüldüğü tespit edilmiştir (87,125,126). Döküntüler değişkenlik gösterse de en sık makulopapüler döküntü izlenir (119,127–129). Hasta grubumuzda da benzer şekilde konjonktivit 33 (%58,4), döküntü 29 (%51,8) ve oral mukoza değişikliği 16 (%28,6) hastada görüldü.

MIS-C hastalarında nörolojik semptomlar da görülmektedir, nörolojik sistem tutulumu hastaların %30-50'sinde vardır. En sık görülen nörolojik semptomlar; baş ağrısı, nöbetler, ensefalopati ve kas güçsüzlüğüdür (130). Panda ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede, 3707 hastanın %16,7'sinde hafif ve spesifik olmayan nörolojik belirtiler görülmüştür. Bu hastaların sadece %1'inde ensefalopati, nöbetler ve meningeal belirtiler gibi ciddi nörolojik komplikasyonlar görülmüştür (131). Nörolojik tutulum, genellikle diğer organ sistemlerindeki enflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (131,132). LaRovere ve ark.'nın, MIS-C veya COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 1695 pediatrik hastanın tıbbi kayıtlarından elde edilen çalışmasında; 365 (%22) hastada nörolojik tutulum vardı (132). Hastalarımızda nörolojik tutulum oranı %41,07 (n:23) idi ve bu hastalar baş ağrısı, meningismus, bilinç değişikliği ve konvülsiyon ile başvurmuştu.

MIS-C hastalarında pulmoner semptomlar erişkin hastalar kadar sık olmasa da yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık %29-31'inde nefes darlığı, %10-12'sinde öksürük gibi solunum semptomlarının ortaya çıktığı rapor edilmiştir (113,118).

Hastalarımızda da benzer şekilde semptomları arasında solunum sıkıntısı olan 12 (%21,4), öksürük olan beş (%8,9) hasta vardı.

MIS-C hastalarında renal tutulum, önemli komplikasyonlardan biri olarak tanımlanmıştır. Literatürde, MIS-C hastalarının yaklaşık %10-60'sinde BFT yüksekliği ile seyreden akut böbrek hasarı rapor edilmiştir ve bu vakaların %1-12'sinde diyaliz tedavisi gerektiği bildirilmiştir (70,72,133). Ayrıca hematüri de MIS-C hastalarında %20-35 oranında görülmüş olup böbrek tutulumunun şiddetini öngörmede yardımcı bir belirteç olarak kabul edilmektedir (72,133). Hastalarımızın renal %8,9'unda renal tutulum vardı ve bu hastalarda tutulum şekilleri hematüri (n:2, %3,6) ve BFT yüksekliği (n:3, %5,4) şeklindeydi.

MIS-C hastalarında lenfadenopati, diğer belirtilerle birlikte görülmektedir, ancak MIS-C'deki sıklığı, Kawasaki hastalığına göre daha düşüktür. Kawasaki hastalığında lenfadenopati %50-78 oranında görülürken (77,134-136). MIS-C hastalarında bu oran %4-10 (3,51,87) arasındadır. Bu farklılık, iki hastalığın farklı patofizyolojik mekanizmalarını yansıtabilir. MIS-C'deki lenfadenopati genellikle servikal bölge ile sınırlıdır ve enflamatuvar yanıtın bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak servikal lenfadenopati ile gelen hasta sayımız yedi (%12,5) idi. MIS-C hastalarında lenfadenopati, diğer semptomlarla birlikte değerlendirildiğinde, tanı sürecinde önemli bir ipucu olabilir. Ancak, lenfadenopati sıklığı Kawasaki hastalığındaki kadar yüksek olmadığından, yalnızca bu bulguya dayanarak kesin tanı koymak zor olabilir.

MIS-C hastalarında artrit ve eklem ağrıları yaygın olarak görülen komplikasyonlar arasında yer almakta ve bu durum, COVID-19'a karşı gelişen aşırı immün yanıt ile ilişkilendirilmektedir. MIS-C'nin neden olduğu sistemik enflamasyon, eklem ve kas dokularını etkileyerek artrit semptomlarına yol açabilir (137). MIS-C hastalarında da kas iskelet sistemi tutulumları bildirilmiştir. MIS-C'li çocuklarda %20-70 oranında kas iskelet sistemine ait semptomlar gözlenmiştir (87,138). Ülkemizde yapılan çok merkezli iki farklı çalışmada %9,1-10,9 oranında artrit saptanmıştır (87,117). Bizim çalışmamızda iki hastada (%3,6) vardı.

MIS-C hastalarındaki kardiyak sistem tutulumunu ayrıntılı şekilde incelediğimizde; oldukça yaygın olduğu ve kliniğe ciddi klinik tablolar ile

başvurabildiği bilinmektedir. Literatüre göre, MIS-C hastalarının yaklaşık %50-80'inde kardiyak tutulum görülmektedir (57–59). En sık karşılaşılan kardiyak sorunlar arasında ventriküler disfonksiyon, miyokardit, koroner arter lezyonları, kapak yetersizliği ve aritmi bulunmaktadır (53,57). Yasuhara ve ark'nın yaptığı bir derlemede; hastaların %46,8'inde düşük LVEF izlenmiş. Aynı zamanda ortalama LVEF ise %54,1 olarak görülmüş (58). Hastalarımızda da literatüre benzer şekilde LVEF düşüklüğü olan 19 hasta (%33,9) vardı. Ortalama LVEF %61,25±6,38 idi ve MIS-C hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüktü.

Kawasaki hastalığına benzer şekilde MIS-C hastalarında da koroner arter dilatasyonu ve anevrizmaları gibi koroner arter lezyonları görülebilmektedir. Ancak vakaların çoğunda, KH'ından farklı olarak, bu anomaliler tedavi sonrasında hızla düzelmektedir. Koroner arter tutulumunun MIS-C hastalarının %6-32'side gözlemlendiği rapor edilmiştir (53,54,139). Literatürle uyumlu olarak koroner arter lezyonu olan 14 (%25) hastamız varken bu hastalardan on birinde (%19,6) koroner arter dilatasyonu ve üçünde (%5,4) koroner arter anevrizması vardı.

Aritmiler ve EKG anomalileri de oldukça yaygındır ve hastaların %24-67'sinde bildirilmiştir (139). Bu bulgular, MIS-C'deki kardiyak tutulumun önemini, erken tanı ve tedavi süreçlerinde EKG izleminin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda hastaların 15'inde (%26,8) EKG bulguları mevcuttu ve sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Kardiyak tutulumu olan hastalarda diğer laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde, kardiyak tutulumu olan hastalarda troponin ve NT Pro-BNP anlamlı yüksek saptanırken, albumin anlamlı olarak düşüktü. Troponin ve NT Pro-BNP kardiyak tutulumuna ek olarak ağır grupta da yüksekti. Bu sonuç hastalık şiddetini ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye kardiyak tutulumun önemini göstermektedir. Kardiyak tutulumu olan hastalarda ortalama albumin değerinin düşük olması, kalp yetmezliğindeki hidrostatik basınç artışının bir sonucu olabilir (2,45,53,112). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma MIS-C hastalarında kardiyak tutulum olan ve olmayan hastalarda laboratuvar parametrelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

MIS-C hiperenflamasyon ile seyreden bir hastalık olarak bilinir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan bu sendromda, hiperenflamasyon çoklu organ

yetmezliğine yol açabilir. Kalp, akciğerler, gastrointestinal sistem ve böbrekler gibi organlar hastalıktan etkilenirken, ciddi vakalarda enflamatuvar yanıt daha karmaşık bir hal alır ve sitokin fırtınası denilen yoğun bir immün yanıt ortaya çıkar. Bu sitokin fırtınası, vücuttaki bağışıklık hücrelerinin aşırı aktive olmasına neden olarak organ hasarını hızlandırır ve hastalığın seyrini kötüleştirebilir (3). Hastalığın şiddetini öngörmede kullanılan birçok enflamatuvar mediyatör tanımlanmıştır. Bu mediyatörler arasında IL-6, IL-10, CRP, ferritin ve D-dimer öne çıkmaktadır. Özellikle IL-6 seviyelerinin yüksekliği, MIS-C'nin ağır formlarında daha belirgin olup, enflamatuvar yanıtın derecesini ölçmede önemli bir gösterge olarak kabul edilir (52,81). Çalışmamızda literatüre uygun şekilde hasta grubunda CRP ve ESR anlamı şekilde yüksekti. Yapılan çalışmalarda şiddetli MIS-C hastalarında CRP, D-dimer ve ferritin değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür (3,112,113). Kohortumuzu hastalık şiddetine göre ayırdığımızda gruplarda akut faz reaktanlarından sadece prokalsitonini şiddetli grupta anlamlı yüksek saptadık.

MIS-C hastalarında amilaz seviyelerinin yükselmesi, pankreatik tutulumun önemli bir belirtisi olarak rapor edilmiştir. Pankreatik enzimler (amilaz ve lipaz) MIS-C hastalarında sıkça yükselir ve bu durum pankreasın enflamatuvar bir süreçten etkilendiğini göstermektedir (140). Giannattasio ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, MIS-C hastalarının %35'inde amilaz ve lipazın yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, daha uzun süre hastanede kalan çocuklarda pankreatik yaralanmanın daha sık görüldüğü ve bunun amilaz seviyelerindeki artışla ilişkilendirildiği bulunmuştur (140,141). Amilaz ve lipaz seviyelerindeki yükselmenin, özellikle daha şiddetli vakalarda ortaya çıktığı ve bu hastaların daha uzun süre hastanede yatış gerektirdiği belirtilmiştir. Ancak, genellikle bu pankreatik yaralanmaların hafif olduğu ve çocukların büyük kısmında tam iyileşme sağlandığı görülmüştür (141). Bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu şekilde amilaz ve lipaz seviyelerinin anlamlı yüksek olduğu ve ağır MIS-C hastalarında lipaz seviyelerinin anlamlı yüksek olduğunu bulduk. Bizim bulgularımız da şiddetli vakalarda pankreas tutulumunun ve lipaz yüksekliğinin daha sık ortaya çıktığını destekler niteliktedir.

MIS-C hastalarında hipoalbuminemi sık görülen bir bulgudur ve enflamatuvar süreçle yakından ilişkilidir. Hipoalbumineminin genellikle MIS-C'nin şiddetini ve hastalık prognozunu belirlemede önemli olduğu görülmüştür. Araştırmalar, bu

hastalarda hipoproteinemi ve hipoalbumineminin daha sık olduğunu ve düşük albümin seviyelerinin ciddi kardiyak ve renal komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (2,45). Hipoalbumineminin temel nedeni, MIS-C'deki sistemik enflamasyon ve vasküler geçirgenliğin artmasıdır. Bu, albumin gibi büyük proteinlerin damar dışına kaçmasına neden olur ve plazma albümin seviyelerinde düşüşe yol açar. MIS-C hastalarında düşük albümin seviyeleri, aynı zamanda daha yüksek C-reaktif protein (CRP) ve ferritin seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, hipoalbumineminin MIS-C hastalarında daha uzun hastanede kalış süresi ve yoğun bakım gereksinimiyle de bağlantılı olduğu belirlenmiştir (2,45,112). Hastalarımızda literatür ile uyumlu şekilde hipoalbuminemi olduğunu ve ağır MIS-C grubumuzda hipoalbumineminin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

MIS-C hastalarında hiponatremi sıkça görülen bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Hiponatreminin hiperenflamasyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. MIS-C hastalarında hiponatreminin görülme oranı %35-63 arasında değişmektedir. Hiponatremi, bu hastalığın klinik şiddetiyle ilişkili olup, daha yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ve düşük albümin seviyeleri ile ilişkilidir (2,45). Hiponatremi, özellikle şiddetli MIS-C vakalarında yaygın olup, bu hastalarda yoğun bakım gereksinimi daha fazla olmaktadır. Bu süreç, hastalığın sistemik etkilerinin bir parçası olarak tanımlanmıştır (138,142). Çalışmamızda da ağır MIS-C hastalarında, hem ortalama Na düzeyi sınırdan düşük hem de hiponatremi anlamlı olarak sıkı.

Tenascin-C (TNC), büyük bir ekstrasellüler matriks glikoproteini olup, dokuların gelişimi, onarımı ve yeniden şekillendirilmesi gibi süreçlerde rol oynar. Tenascin-C'nin temel işlevleri arasında hücre proliferasyonu, hareketi, doku yenilenmesi ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi yer almaktadır. Ayrıca kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün bozukluklarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle yaralanmalardan sonra doku onarımında ve enflamatuvar süreçlerde yoğun olarak eksprese edilmektedir (6,95,143). Bildiğimiz kadarıyla literatürde MIS-C hastalarında; tenascin-C'nin çalışıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarının plazma örneklerinde eksozomlar ayrıştırıldığı bir çalışmada; COVID-19 hastalarından alınan eksozomların, Tenascin-C (TNC) ve fibrinojen- β (FGB) proteinlerini içerdiği bildirilmiştir (8). Zeng ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise COVID-19 hastalarının bronkoalveolar lavaj

örneklerinde TNC düzeyi yüksek bulunmuştur (144). Çalışmamız da MIS-C hastalarında TNC'nin çalışıldığı ilk çalışmadır. MIS-C hastalarında TNC yüksek bulunsa da farklılık anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılığın MIS-C'nin COVID-19 hastalığına göre altta yatan farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. MIS-C ve COVID-19, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen ancak farklı klinik özelliklere sahip iki ayrı hastalıktır. COVID-19, genellikle solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken, MIS-C çoklu organ sistemlerini etkileyen ve aşırı enflamatuvar bir yanıtla seyreden bir hastalık olarak tanımlanır. MIS-C, COVID-19'dan daha yüksek düzeyde sistemik enflamasyon ile seyreder. Laboratuvar bulgularında, ciddi enflamasyon belirteçlerinin (CRP, ferritin) yüksekliği dikkat çeker. COVID-19'da ise enflamasyon daha çok solunum yollarında lokalize olur. MIS-C ve COVID-19'un benzer özellikleri olsa da özellikle sistemik enflamasyon, organ tutulumları ve klinik seyir açısından önemli farklılıklar gösterir (116,136).

MIS-C ile benzer klinik özelliklere sahip Kawasaki hastalığında TNC düzeyinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yoshikane ve ark. 111 Kawasaki hastası ve 23 sağlıklı kontrolde TNC seviyelerini değerlendirmiş ve TNC seviyelerini KH'da sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulmuştur (145). Bizim çalışmamızda da TNC seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti ancak anlamlı farklılık yoktu. Bu durumun mevcut hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Ek olarak birçok klinik bulgusu örtüşse de KH ve MIS-C hastalığının farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip olduğu savunulmaktadır. MIS-C'de immün disfonksiyon daha belirgin bir özellik olarak öne çıkar ve lenfopeni ve sitokin fırtınası sıklıkla görülmektedir. Özellikle IL-6, IL-10, TNF-a ve IFN-g gibi enflamatuvar sitokinlerin MIS-C hastalarında daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bunun sonucunda yaygın olarak kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve diğer hayati organlarda multisistem organ hasarına neden olmaktadır. KH'daki immün yanıt ise genellikle hafif ya da orta şiddette damar hasarına yol açar ve bu durumun vaskülit ve koroner arter anevrizmaları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (116,136).

Literatürde MIS-C şiddeti ve TNC arasındaki ilişkiyi değerlendirilen bir çalışmaya rastlamadık. Ancak TNC'nin yara iyileşmesi ve enflamasyon süreçlerinde önemli rol oynadığı ve TNC'nin hücre yapışmasını modüle ettiği, hücre sinyal

yolaklarını modüle ettiği bildirilmiştir. Ek olarak hücre göçü, hücre proliferasyonu ve doku onarımında önemli roller üstlendiği bilinmektedir (95,96). Daha önce sepsisli yoğun bakım hastalarında prognostik bir belirteç olarak bildirilen TNC ile yetişkin COVID-19 mortalitesi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (146,147). Yuan ve ark. 167 sepsis ve 80 sepsis dışı ağır hastalığı olan yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada; serum TNC seviyelerinin sepsis hastalarında yüksek olduğunu ve bu artışın sepsisin şiddetini ve organ hasarını yansıttığını bildirmişlerdir. Ayrıca yüksek serum TNC seviyelerinin, kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve 30 günlük mortaliteyi öngörmede bağımsız bir belirleyici olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (147). Meijer ve ark. sağlıklı kontrolleri de dahil ettiklerinde çalışmalarında 895 yoğun bakım hastasını değerlendirmişlerdi (146). Bu çalışmada sepsis hastalarında TNC seviyeleri, sağlıklı gönüllülere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ve sepsis dışı kritik hastalarda da TNC seviyeleri sepsis hastalarındaki kadar olmasa da yüksek bulunmuştur. Ayrıca TNC seviyeleri mortalite ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Acil ve yoğun bakıma başvuran 142 kritik hastanın ve 60 sağlıklı bireyin dahil edildiği farklı bir çalışmada da kritik hastalarda TNC seviyeleri sağlıklı bireylere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmaya benzer şekilde yüksek TNC seviyeleri mortalite ve organ hasarı ile ilişkili bulunmuştur (148). TNC, yaralanma veya doku hasarı durumlarında TNC, hasar bölgesinde yoğun olarak eksprese edilir ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile ilgili süreçlerde yer alır. TNC, özellikle makrofajlar, fibroblastlar ve lenfositler gibi immün hücrelerin dokuya göçünü destekler ve enflamasyonun gelişmesini sağlar. Bu süreç, akut enflamatuvar yanıtın hızlanmasına ve kronik enflamasyona dönüşme riskine yol açabilir. İnflamasyon sırasında sitokin salınımı ve hücre proliferasyonu süreçleriyle ilişkili olan bu protein, özellikle fibrozis ve doku onarımı süreçlerinde etkilidir (6,95,96). Bu bağlamda değerlendirdiğimizde, çalışmamızdaki ağır MIS-C grubunda TNC seviyeleri hafif-orta gruba göre daha yüksek bulundu ve bunun ağır gruptaki enflamasyon şiddetinin daha fazla olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TNC ile enflamasyon parametrelerinden NLR, prokalsitonin arasında korelasyon bulduk. Bulgularımız, TNC'nin enflamatuvar hastalıkların şiddetini belirlemede biyobelirteç olarak kullanılmasını destekler niteliktedir. Diğer enflamasyon parametrelerine ek olarak TNC'nin kullanılması enflamasyonla seyreden kritik hastalarda, yoğun bakım ihtiyacı

olan hastanın belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında klinisyene yardımcı bir parametre olabilir. Yaptığımız ROC analizinde Tenascin-C'nin ise hastalığın ağır olması durumunun %73,3 (AUC) düzeyinde ayırt ettiği görüldü. Bu analizle birlikte; enflamasyonla giden diğer hastalıklarda da TNC'nin progresyonu belirlemede kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündük.

Normal kalplerde eksprese edilmeyen TNC'nin, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, miyokardit ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda eksprese edildiği gösterilmiştir. Özellikle miyokardiyal hasar ve miyokardiyal enflamasyon süreçlerinde TNC'nin önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (6,97,149). Kalp yetmezliği olanlarda; yüksek TNC seviyelerinin, sol ventrikül disfonksiyonunu öngörmeye yardımcı olabileceği savunulmaktadır. MI sonrası, TNC enflamatuvar yanıtı düzenler ve doku onarımı sırasında erken evrelerde önemli bir rol oynar. Doku iyileşme sürecinde enflamasyon ve fibrozise katkıda bulunarak ventriküler yeniden şekillenmeyi etkiler. MI sonrası, TNC seviyelerinin akut dönemde artması, kötü prognoz ve ventriküler dilatasyonla ilişkilendirilmiştir. Miyokardit gelişiminde de TNC, enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi ve bağışıklık hücrelerinin aktive edilmesinde rol oynamaktadır. TNC, miyokardiyal enflamasyona yanıt olarak dendritik hücreleri aktive eder ve otoimmün reaksiyonları tetikler (6,149). Literatürde MIS-C hastalarında TNC ve kardiyak tutulumun değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalarda TNC düzeyini karşılaştırdığımızda kardiyak tutulumu olan grupta TNC daha yüksekti ancak farklılık anlamlı bulunmadı. Hastaları ekokardiyografik bulgularına göre değerlendirdiğimizde de hem sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda hem de koroner dilatasyonu olan hastalarda TNC yüksekliği anlamlı değildi. Tenascin-C'nin kalp yetmezliğinde LVEF düşüklüğü olan hastaların belirlenmesinde önemli bir rol oynadığına dair literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Erer ve ark'nın erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, yüksek TNC seviyeleri ile LVEF düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (150). Benzer şekilde TNC'nin, miyokardiyal hasar ve remodeling süreçlerinde önemli bir rol oynadığı ve TNC seviyelerinin kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini savunan çalışmalar mevcut olmasına karşın, farklı kardiyak hastalıklarda TNC ile LVEF arasındaki ilişki olmadığını da gösteren çalışmalar vardır

(98,150–153). Niebroj-Dobosz ve ark. ile Kitaoka ve ark.'nın yaptığı iki farklı çalışmada LVEF dahil olmak üzere ekokardiyografi parametreleri ile TNC arasında ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir (98,151). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda TNC'nin rolünün değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

MIS-C ve KH her ikisi de çocuklarda koroner arter lezyonlarına neden olabilen enflamatuvar hastalıklardır. Ancak, bu iki hastalığın koroner arterlerdeki etkileri ve mekanizmaları farklılık gösterir. KH, özellikle çocuklarda koroner arter anevrizmalarına yol açabilen primer bir vaskülitir. Koroner arterlerde dilatasyon ve anevrizmalar KH'nin karakteristik bulgularındandır. KH'de koroner arter lezyonları yaklaşık %15-25 oranında görülür ve kalıcı arter anevrizmaları gibi ciddi kardiyak komplikasyonlara yol açabilir (135). MIS-C hastalarında koroner arter genişlemeleri ve anevrizmalar daha az sıklıkta görülür ve bunlar genellikle erken dönemde tedaviye yanıt verir ve sıklıkla düzelir. MIS-C vakalarında koroner arter anomalileri %6-24 oranında bildirilmiştir (53,54). Literatürde KH'da koroner arter tutulumunu değerlendiren sadece üç çalışma vardır. 2019'da Yokouchi ve ark.'nın yaptığı postmortem bir çalışmada, 25 KH olan hastanın otopsileri incelenmiş ve kardiyovasküler lezyonlarda enflamasyon derecesi ile TNC ekspresyonu arasında bir korelasyon bulunmuştur (154). Li ve ark.'nın TNC'nin, KH'da IVIG direnci ve koroner arter lezyonlarını (CAL) öngörmedeki rolünü değerlendirdikleri bir çalışmada; 261 KH hastası incelenmiş ve TNC düzeylerinin hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda CAL olan ve IVIG direnci olan grupta da TNC düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (155). Yoshikane ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 181 KH incelenmiş ve IVIG direnç riski yüksek olan hastalarda TNC seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (145). Bizim çalışmamızda ise koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Kawasaki hastalığından farklı olarak MIS-C'deki koroner tutulumun daha az olması ve koroner arter tutulumu olan hastaların sayısının az olmasının sonuçlarımızı etkileyebileceğini düşündük. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla MIS-C hastalarında koroner arter tutulumu ile TNC arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Osteopontin, enflamasyonda önemli bir rol oynayan, multifonksiyonel bir glikoproteindir. Enflamatuvar süreçlerde osteopontin, bağışıklık hücrelerinin (özellikle makrofajlar ve T hücreleri) birikimini ve aktivasyonunu artırarak bağışıklık yanıtını destekler. Hücre yüzeyindeki integrinler ve CD44 reseptörleri aracılığıyla bağlanarak hücreyel göçü ve adezyonu teşvik eder. Ayrıca, sitokin ve kemokin üretimini artırarak enflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunur. Osteopontin, kronik enflamasyonla ilişkili hastalıklarda (örn. ateroskleroz, otoimmün hastalıklar, kanser) yüksek seviyelerde bulunur ve bu durum, dokularda fibrozis ve hasarın artmasına yol açabilir. Enflamatuvar süreçlerin ilerlemesi sırasında hem kemik metabolizması hem de immünomodülasyon üzerinde etkili bir faktör olarak öne çıkar (9,104,106).

Erişkinlerde COVID ve OPN ilişki ile ilgili literatürü taradığımızda üç çalışma ile karşılaştık. Yüksek OPN düzeyleri COVID-19 hastalığının şiddeti ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (11,108,156). Literatürde OPN'nin COVID-19'lu çocuklarda ve MIS-C'li hastalarda değerlendirilen sadece bir adet çalışma vardır. Reisner ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada OPN seviyeleri MIS-C hastalarında ve ağır COVID-19'lu hastalarında yüksek bulunmuştur (157). Osteopontin (OPN), bir glikoprotein olarak sepsis patogenezinde önemli bir rol oynar. OPN, özellikle makrofajlar ve T hücreleri gibi immün hücrelerle etkileşime girerek enflamasyonu şiddetlendirir (106). Sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda, OPN seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuş ve bu durum hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Sepsis gelişen kritik hastalarda OPN düzeyleri, prognozu öngörmede yardımcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Yüksek OPN seviyeleri genellikle kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (158–160). Çalışmamızda hem MIS-C hastalarında kontrol grubuna göre hem de ağır MIS-C hastalarında hafif-orta gruba göre OPN yüksek olsa da bu fark anlamlı değildi.

Osteopontin (OPN), bir glikoprotein olarak, kardiyak hastalıklarda önemli bir rol oynar. Enflamatuvar süreçlerde bağışıklık hücrelerinin birikimi ve aktivasyonu üzerinde etkili olan osteopontin, özellikle kardiyovasküler hastalıklarda immün yanıtı düzenleyici bir molekül olarak öne çıkar. OPN, ateroskleroz, miyokardit ve kalp yetmezliği gibi kardiyak durumlarda yüksek düzeylerde bulunur ve doku hasarı ile fibrozis gelişimini teşvik eder (10). Aterosklerozda OPN, plak stabilitesini etkileyerek

plakların yırtılmasına neden olabilir. Bu durum, kardiyovasküler olayların, özellikle miyokard enfarktüsünün tetiklenmesine yol açabilir (161). Aynı zamanda OPN, miyokardit gibi enflamatuvar kardiyak hastalıklarda da makrofaj ve T hücreleri aracılığıyla doku hasarını hızlandırır ve kalp kası fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Kalp yetmezliği durumlarında ise OPN, ventriküler yeniden şekillenme ve fibrozise katkı sağlar. Kalp kasının fibrotik hale gelmesi, ventrikül duvarının kalınlaşmasına ve pompalama kapasitesinin azalmasına neden olarak kalp yetmezliği semptomlarını kötüleştirebilir (10). Bu bulgular, osteopeninin kardiyak hastalıkların patogeneğinde ve ilerlemesinde kilit rol oynayan bir molekül olduğunu ve potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda kardiyak tutulumu olan ve olmayan MIS-C hastalarında OPN seviyelerini benzer bulduk.

Hem TNC hem de OPN'nin kardiyak remodeling ve fibrozis üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,10). Biz de bundan yola çıkarak 6.ay kontrolünde hastalarımızın hem TNC ve OPN düzeylerini hem de EKO parametrelerini değerlendirdik. Kardiyak tutulumu devam eden az sayıda (n:4, %7.1) hasta vardı. Kardiyak tutulumu devam eden ve kardiyak tutulumu olmayan hastaların 6. ay kontroldeki TNC ve OPN düzeyleri ile arasında bir ilişki saptamadık. Bu durumun kardiyak tutulumu devam eden hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak; çalışmamızda serum Tenascin-C düzeylerinin hastalık şiddeti ile anlamlı bir ilişki gösterdiği ve hastalığın prognozunu değerlendirmede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi bulunmuştur. Tenascin-C'nin; kritik enflamatuvar hastalıklarda diğer enflamatuvar biyobelirteçler ile değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerine yardımcı olabilecek bir yol gösterici olabilir, ancak kardiyak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre TNC ve OPN yüksek olsa da farklılık anlamlı saptanmamıştır. Enflamatuvar hastalıklarda kardiyak tutulumu ön görülmesinde, TNC ve OPN'nin rolünün değerlendirilmesi için daha geniş serilerde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın kısıtlılıkları, çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının sınırlı olması, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir.

6.SONUÇLAR

MIS-C hastalarının klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya 56 MIS-C hastası ve 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alınmıştır.
2. Hastalar hastalık şiddetine göre hafif-orta MIS-C (30 hasta) ve ağır MIS-C (26 hasta) olarak ve kardiyak tutulumu olan (43 hasta) ve olmayan (13 hasta) olarak gruplara ayrılarak incelenmiştir.
3. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy parametreleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Hastaların başvurudaki en sık semptom ve bulguları ateş, konjonktivit, döküntü, kusma, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, oral mukoza değişikliği, hipotansiyon ve solunum sıkıntısı şeklindeydi. Ağır grupta ateş süresinin daha uzun olduğu görülürken; oral mukoza değişiklikleri, solunum sıkıntısı ve hipotansiyon hafif-orta gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık bulundu (sırası ile $p=0,049$, $p=0,007$, $p=0,025$, $p=0,0001$). Kardiyak tutulumu olan hastalarda ateş süresi daha uzunken ($p=0,018$); konjonktivit daha sık ($p=0,019$) ve lenfadenopati daha azdı ($p=0,043$).
4. En sık sistem tutulumu hematolojik sistem iken; bu takip eden diğer sistemler gastrointestinal, mukokutanöz ve kardiyak sistem idi. Ağır MIS-C grubunda; dermatolojik tutulum ve kardiyak tutulumun istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırası ile $p=0,003$, $p=0,01$). Kardiyak tutulumu olan hastalarda hematolojik tutulumun da anlamlı olduğu görüldü ($p=0,035$).
5. Yoğun bakım yatışı olan hasta sayısı, inotrop tedavisi alan hasta sayısı ve anakinra tedavisi alan hasta sayısı ortalamaları ağır MIS-C grubunda daha fazlaydı (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,004$).
6. Hemogram parametrelerinde; MIS-C hastalarında; hemoglobin, hematokrit ve lenfosit değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$); lökosit, nötrofil, NLO ve trombosit değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (sırası ile $p=0,005$, $p=0,0001$, $p=0,001$) bulundu. Ağır grupta, hafif-orta gruba göre trombosit ve lenfosit

değerleri daha düşüktü (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,0001$) ve trombositopeni daha sıktı ($p=0,009$). Kardiyak tutulumu olanlarda ise sadece hemoglobinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p=0,02$).

7. Biyokimya parametrelerinde; MIS-C hastalarına göre AST anlamlı olarak yüksek izlendi ($p=0,019$). BFT yüksekliği hafif-orta MIS-C grubunda hiç yoktu ancak ağır gruba göre istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ağır MIS-C grubunda lipaz anlamlı olarak yüksekken ($p=0,027$); Na sınırda anlamlı düşük ($p=0,05$) idi ve hiponatreminin ile hipoalbumineminin ağır grupta daha sık görüldüğü bulundu (sırası ile $p=0,019$, $p=0,002$). Kardiyak tutulumu olan hastalarda sadece albumin anlamlı olarak düşük izlendi ($p=0,037$).
8. Akut faz reaktanlarını incelediğimizde; MIS-C grubunda kontrol grubuna göre CRP ve ESR anlamlı yüksek izlendi (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,0001$). Ağır MIS-C grubu ile hafif-orta MIS-C grubu arasında; sadece prokalsitonin ağırdaki daha yüksekti ($p=0,01$).
9. Koagülasyon parametrelerinde, gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0,05$).
10. Kardiyak parametrelerde; sırası ile NT Pro-BNP, troponin ve CK-MB değerlendirildi. Ağır MIS-C grubunda hafif-orta gruba göre (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,001$, $p=0,011$) ve kardiyak tutulumu olanlarda olmayanlara göre (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,002$, $p=0,035$) tüm parametreler istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.
11. Hastaların TNC düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunda MIS-C grubuna göre düşüktü ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ağır MIS-C grubunun tanı anındaki TNC değeri, hafif-orta MIS-C grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,002$). TNC kardiyak tutulum olan grupta daha yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$).
12. Kontrol grubunda OPN ortalaması; MIS-C grubuna göre düşüktü ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hafif-orta MIS-C grubuna göre ağır MIS-C grubunda ortalama OPN yüksekti ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). OPN de kardiyak tutulum olan

grupta daha yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

13. Anakinra tedavisi alan hastalar ile almayan hastaların TNC ve OPN ortalamaları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
14. Korelasyon analizinde TNC ile NLO, prokalsitonin ve NT Pro-BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu.
15. Osteopontin için yapılan korelasyon analizinde OPN değerleri ile trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon izlenirken; ferritin ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon izlendi.
16. Tek değişkenli analizlerde; TNC, üre, lipaz, D-dimer, NT Pro-BNP ve troponin değerlerinin yükselmesinin ağır MIS-C görülme riskine arttırıcı yönde etki ettiği görüldü. Ayrıca lenfosit, trombosit, albümin ve LVEF değerlerinin yükselmesinin ağır MIS-C görülme riskine düşürücü yönde etki ettiği görüldü.
17. Çok değişkenli analizlerde; trombosit artışının hastalığın ağır olması riski üzerinde düşürücü yönde, troponin artışının ise hastalığın ağır olması riski üzerinde arttırıcı yönde etki ettiği görüldü.
18. ROC analizi değerlendirmesinde; TNC'nin hastalığın ağır olması durumunun %73,3 (AUC) düzeyinde ayırt ettiği tespit edilmiştir. TNC değerleri için iki ayrı kesim noktası önerisine bakıldığında 965,03 değerine göre kesim yapıldığında ağır hastaları ayırt etmede %80,8 duyarlı ve %53,3 seçici olduğu; 1290,37 değerine göre kesim yapıldığında ise ağır hastaları ayırt etmede %61,5 duyarlı ve %76,7 seçici olduğu görüldü.
19. Hastalarımızın altıncı ay poliklinik kontrollerinde bakılan hemogram parametreleri, KCFT ve BFT, biyokimyasal parametreleri, koagülasyon parametreleri ve kardiyak parametrelerinin belirgin şekilde düşerek normale döndüğü görüldü (grup içi $p=<0,05$). Altıncı ayda bakılan TNC ve OPN değerleri ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$)

20. Görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde; Ağır MIS-C grubunda, hafif-orta gruba göre; EKG anormalliklerinin ve EKO anormalliklerinin daha sık olduğu görüldü (sırası ile $p=0,015$, $p=0,0001$). EKO bulguları karşılaştırıldığında; ağır grupta LVEF düşüklüğü, perikardiyal efüzyon ve mitral yetmezlik daha sıklıkla görüldü (sırası ile $p=0,0001$, $p=0,004$, $p=0,037$).
21. Tanı anında patolojik EKO bulguları olan ve olmayan hastalar; LVEF düşüklüğü olan ve olmayan hastalar ve altıncı ay kontrollerinde patolojik EKO bulgusu olan ve olmayan hastaların kendi içlerinde TNC ve OPN değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$)
22. Hastalar 6.ayda EKO ile değerlendirildiğinde tanı anında anormallik olanların; hastaların tümünde LVEF düzelmişti, sadece iki hastada mitral yetmezliğin, birer hastada perikardiyal efüzyon ve koroner arter dilatasyonunun devam ettiği görüldü.

7. KAYNAKÇA

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020 ;43(4):328.
2. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr.* 2020;8:626182.
3. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children.* 2020;7(7).
4. Sperotto F, Friedman KG, Beth M, Son F, Vanderpluym CJ, Newburger JW, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach.
5. Saga Y, Yagi T, Ikawa Y, Sakakura T, Aizawa S. Mice develop normally without tenascin. *Genes Dev.* 1992; 6(10):1821–31.
6. Imanaka-Yoshida K, Hamilton D, Midwood KS, Hankenson KD, Adognrivi OS. Tenascin-C in Heart Diseases—The Role of Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 5828. 2024 May ;22(11):5828.
7. Morimoto SI, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, Kato S, Ohtsuki M, Uemura A, et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol.* 2005;205(4):460–7.
8. Sur S, Khatun M, Steele R, Isbell TS, Ray R, Ray RB. Exosomes from COVID-19 Patients Carry Tenascin-C and Fibrinogen- β in Triggering Inflammatory Signals in Cells of Distant Organ. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):1–11.
9. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem .* 2018;59:17–24.
10. Klingel K, Kandolf R. Osteopontin: a biomarker to predict the outcome of inflammatory heart disease. *Semin Thromb Hemost .* 2010;36(2):195–202.
11. Costa LJ, Tonello S, D'onghia D, Apostolo D, Matino E, Costanzo M, et al. Baseline Plasma Osteopontin Protein Elevation Predicts Adverse Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients. 2023.
12. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews .* 2005;69(4):635.

13. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* . 2020; 5(7):831–40.
14. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* . 2020; 382(10):970.
15. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development.
16. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
17. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> - Erişim Tarihi: 20 Ağustos 2024
18. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* . 2006;13(8):751.
19. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* . 2020;96(1142):753–8.
20. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1125246.
21. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021 ;27(1):28–33.
22. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* . 2020; 41(12):1100–15.
23. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19> . Erişim Tarihi: 20 Ağustos 2024
24. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.
25. Paessler S, Teresa Sanchez-Aparicio M, Soto-Rifo R, Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;1:317.
26. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* . 2020; 94(7).

27. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance* . 2020; 25(5):20–8.
28. Khalili A, Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, et al. Personal View Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. 2020.
29. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
30. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine* . 2020; 382(13):1199–207.
31. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 ;20(6):656–7.
32. Haines A, de Barros EF, Berlin A, Heymann DL, Harris MJ. National UK programme of community health workers for COVID-19 response. *Lancet* . 2020; 395(10231):1173–5.
33. Barouki R, Kogevinas M, Audouze K, Belesova K, Bergman A, Birnbaum L, et al. The COVID-19 pandemic and global environmental change: Emerging research needs. *Environ Int*. 2021;146.
34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* . 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
35. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* . 2020;145(6).
36. Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in Newborns and Infants-Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud? 2020.
37. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleve Clin J Med* . 2020.
38. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet* . 2020; 395(10237):1607–8.
39. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* . 2020; 395(10239):1771–8.

40. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* . 2020; 383(4):334–46.
41. Zimmerman D, Shwayder M, Souza A, Su JA, Votava-Smith J, Wagner-Lees S, et al. Cardiovascular Follow-up of Patients Treated for MIS-C.
42. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* . 2020; 4(9):669.
43. Hançerli Törün Dilek Yılmaz Çiftdoğan Ateş Kara S, Med Sci TJ, Hançerli Törün S, Yılmaz Çiftdoğan D, Kara A. Article 16 1-1-2021 Part of the Medical Sciences Commons Recommended Citation Recommended Citation TÖRÜN. *Turk J Med Sci* . 2021; 51(1):16.
44. Walensky RP, Bunnell R, Layden J, Kent CK, Gottardy AJ, Leahy MA, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection-United States Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board CONTENTS. Recommendations and Reports. 2022;71(4).
45. Patel JM. PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY (WK DOLEN, SECTION EDITOR) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C);1:3.
46. Wang WY, Wang YJ, An CX, Zhao QJ, Wang SY, Li WY, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) with SARS-CoV-2 omicron variant BA.2.38 in a four-year-old Chinese girl: A case report. *Front Public Health*. 2022;10:1021200.
47. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* . 2020; 26(11):1701–7.
48. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City.
49. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* . 2020;383(4):347–58.
50. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem

Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis and Rheumatology* . 2022;74(4):e1–20.

51. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* . 2021;38:51–7.
52. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* . 2020; 324(3):259–69.
53. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* . 2021;143(1):78–88.
54. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–24.
55. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Radiology* . 2020;297(3):E283–8.
56. Valverde I, Singh Y, Sanchez-De-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation* .2021; 143(1):21–32.
57. Özgür Gündeşlioğlu Ö, Subaşı B, Pişkin F, Atmış A, Demir F, Erdem S, et al. Cardiac effects of multisystem inflammatory syndrome in children: One-year follow-up. *J Paediatr Child Health* . 2023; 59(4):637–43.
58. Yasuhara J, Masuda K, Watanabe K, Shirasu T, Takagi H, Sumitomo N, et al. Longitudinal Cardiac Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Cardiol* . 2023 ;44(4):892.
59. Arantes Junior MAF, Conegundes AF, Branco Miranda BC, Radicchi Campos ASR, França Vieira AL, Faleiro MD, et al. Cardiac manifestations in children with the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection: Systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023;33(3).
60. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol* . 2020; 309:70.

61. Aslan N, Yildizdas D, Sinanoglu MS. A Pediatric COVID19 Case with Suspected Acute Abdomen, Hyperferritinemic Sepsis and Developing MIS-C and Pancreatitis. *Indian J Pediatr* . 2021;88(3):288.
62. Ucan B, Sahap SK, Cinar HG, Yildiz YT, Uner C, Polat M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2: extracardiac radiological findings. *Br J Radiol* . 2022; 95(1129).
63. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. 2021; 157(2):207–12.
64. Nascimento RB, Araujo NS, Silva JC, Xavier FCA. Oral manifestations of multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease associated to COVID-19: A systematic review. *Spec Care Dentist* . 2022 42(3):266–80.
65. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol* . 2020; 57.
66. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett* . 2021; 743:135567.
67. Sofuoğlu AI, Akçay N, Şevketoğlu E, Bektaş G. Pseudotumor Cerebri Syndrome as a Neurologic Involvement of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case Report. *J Trop Pediatr* . 2021; 67(4):1–4.
68. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health* . 2021;14(4):484–94.
69. 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*; 216(2):507–18.
70. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* . 2020;46(7):1339.
71. Gambella A, Barreca A, Biancone L, Roccatello D, Peruzzi L, Besso L, et al. Spectrum of Kidney Injury Following COVID-19 Disease: Renal Biopsy Findings in a Single Italian Pathology Service. *Biomolecules* . 2022;12(2).
72. Meneghel A, Masenello V, Alfier F, Giampetruzzi S, Sembenini C, Martini G, et al. Renal Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Not Only Acute Kidney Injury. *Children (Basel)* . 2023;10(10).

73. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | CDC Archive. <https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> . Erişim Tarihi: 20 Ağustos 2024
74. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 . [cited 2024 Jun 2]. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> . Erişim Tarihi: 20 Ağustos 2024
75. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Danışma B, Çalışması KRİTİK ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ. Erişim Tarihi: 20 Ağustos 2024
76. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* . 2017;135(17):e927–99.
77. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr* . 2018;6.
78. Shulman ST. Pediatric Coronavirus Disease-2019–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* . 2020 ;9(3):285–6.
79. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol* . 2015; 11(7):819–25.
80. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs* . 2005;7(1):11–24.
81. Luz MS, Lemos FFB, Pinheiro SLR, Marques HS, Silva LG de O, Calmon MS, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: Insights in pathogenesis and clinical management. *World J Virol* . 2023 Jun 6 ;12(3):193.
82. Mauro A, Giani T. Editorial: Multisystem inflammatory syndrome in children. Vol. 12, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media SA; 2024.
83. Tong T, Jin YH, Wang M, Gong FQ. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. 0123456789) *World Journal of Pediatrics*. 2024;20:325–39.
84. Jonat B, Geneslaw AS, Capone CA, Shah S, Bartucca L, Sewell TB, et al. Early Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* . 2023;152(3).
85. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem

- Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr* . 2021;175(8):837–45.
86. Merckx J, Cooke S, Tal T El, Laxer RM, Bitnun A, Morris SK, et al. Multicenter cohort study of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *medRxiv* . 2021;2021.05.14.21257058.
 87. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Karbuz A, Cetin BS, Elmas Bozdemir S, Kepenekli Kadayifci E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). *J Paediatr Child Health* . 2022; 58(6):1069–78.
 88. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* . 2008;4(10):525–33.
 89. Villacis-Nunez DS, Jones K, Jabbar A, Fan L, Moore W, Peter AS, et al. Short-term Outcomes of Corticosteroid Monotherapy in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr* . 2022;176(6):576–84.
 90. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. 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* . 2021;21(1):1–12.
 91. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan A V., et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* . 2021;5(2):133.
 92. Capone CA, Misra N, Ganigara M, Epstein S, Rajan S, Acharya SS, et al. Six month follow-up of patients with multi-system inflammatory syndrome in children. *Pediatrics* . 2021;148(4).
 93. Jose JT, Selamet Tierney ES. Outpatient monitoring of patients with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): A mini review. *Front Pediatr* . 2022;10.
 94. Miller WL. Tenascin-X-Discovery and Early Research. *Front Immunol* . 2021 Jan 11;11.
 95. Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, Orend G. Tenascin-C at a glance. 2016;
 96. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2011 68:19 . 2011;68(19):3175–99.

97. Imanaka-Yoshida K, Tawara I, Yoshida T. Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* . 2020; 319(5):C781–96.
98. Niebroj-Dobosz I. Tenascin-C in human cardiac pathology. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 413(19–20):1516–8.
99. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* . 1990 Jul 26;323(4):236–41.
100. Clemente N, Raineri D, GCJ of immunology, 2016 undefined. Osteopontin bridging innate and adaptive immunity in autoimmune diseases. *hindawi.com*N Clemente, D Raineri, G Cappellano, E Boggio, F Favero, MF Soluri, C Dianzani, C Comi *Journal of immunology research*, 2016.
101. Standal T, Borset M, Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol*. 2004 Sep 1;26(3):179–84.
102. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Qjm JW, 2002 undefined. Osteopontin—a molecule for all seasons. *academic.oup.com*M Mazzali, T Kipari, V Ophascharoensuk, JA Wesson, R Johnson, J Hughes *Qjm*, 2002.
103. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *The FASEB Journal* . 1993;7(15):1475–82.
104. Giachelli C, Biology SSM, 2000 undefined. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Elsevier*CM Giachelli, S Steitz *Matrix Biology*.
105. Berezin A, Atherosclerosis AK, 2013 undefined. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery. *Elsevier* .
106. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal*. 2009;3(3–4):311–22.
107. Rangaswami H, Bulbule A, biology GKT in cell, 2006 undefined. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *cell.com*H Rangaswami, A Bulbule, GC Kundu *Trends in cell biology*, 2006.
108. Varım C, Demirci T, Cengiz H, Hacıbekiroğlu İ, Tuncer FB, Çokluk E, et al. Relationship between serum osteopontin levels and the severity of COVID-19 infection. *Wien Klin Wochenschr* . 2021;133(7–8):298–302.
109. Bazzet HC. An analysis of the time relation of electrocardiograms *Heart* 1920;7:353-70.
110. Akkoyun EB, Most Z, Katragadda H, Yu A, Nassi L, Oakman N, et al. Impact of anakinra use on clinical outcomes in children with moderate or severe

multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity score matched retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* . 2023;21(1):141.

111. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Erişim Tarihi: 20 Ağustos 2024
112. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* . 2021;180(7):2019.
113. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* . 2022;98(4):338–49.
114. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* . 2020; 2020.02.06.20020974.
115. Di Profio E, Leone A, Vizzuso S, Fiore G, Pascuzzi MC, Agostinelli M, et al. Longitudinal Anthropometry and Body Composition in Children With SARS-CoV-2-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 2023;76(4):505.
116. Şener S, Batu ED, Akca ÜK, Atalay E, Cüceoğlu MK, Balık Z, et al. Differentiating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children from Kawasaki Disease During the Pandemic. *Turkish Archives of Pediatrics* . 2024;59(2):150.
117. Otar Yener G, Paç Kısaarslan A, Ulu K, Atalay E, Haşlak F, Özdel S, et al. 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* . 2022; 42(5):879.
118. Tiwari V, Daniel AA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Year in Review. *Eur J Rheumatol* . 2022;9(3):167–75.
119. Grama A, Căinap SS, Mititelu A, Blag C, Simu C, Burac L, et al. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children, A Disease with Too Many Faces: A Single-Center Experience. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 5256 . 2022;11(18):5256.
120. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* . 2022; 98(4):338–49.

121. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* . 2021; 93(7):4358–69.
122. Giacalone M, Scheier E, Shavit I. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a mini-review. *Int J Emerg Med* . 2021; 14(1):1–4.
123. Guner Ozenen G, Akaslan Kara A, Boncuoglu E, Kiyemet E, Cem E, Sahinkaya S, et al. Evaluation of antithrombotic prophylaxis and thrombotic events in children with COVID-19 or MIS-C: A tertiary pediatric center experience. *Arch Pediatr* . 2023 Apr 1; 30(3):172–8.
124. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatr* . 2022; 111(3):467–72.
125. Böncüoğlu E, Klymet E, Şahinkaya, Cem E, Yılmaz Çelebi M, Düzgöl M, et al. Mucocutaneous Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Experience. *J Trop Pediatr* . 2021; 67(3).
126. Yuksel S, Demirkan NC, Comut E, Yilmaz M, Gurses D. Histopathological and Clinical Analysis of Skin Rashes in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Am J Dermatopathol* . 2022 Mar; 44(3):183–9.
127. Panda M, Agarwal A, Hassanandani T. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Children. *Indian Pediatr* . 2022; 59(5):393–9.
128. Rao M, Bond C, Haggstrom A, Bhumbra S. Severity of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in patients with and without mucocutaneous findings. *Pediatr Dermatol* . 2023; 40(2):294–300.
129. Valerio Marzano A, Cassano Chiara Moltrasio N, Verdoni Giovanni Genovese L, Antonio Vena G. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings Keywords COVID-19 · SARS-CoV-2 · Multisystem inflammatory syndrome in children · Kawasaki disease. *Review Article Dermatology* . 2022; 238:35–43.
130. Valderas C, Méndez G, Echeverría A, Suarez N, Julio K, Sandoval F. COVID-19 and neurologic manifestations: a synthesis from the child neurologist's corner. *World Journal of Pediatrics* . 2022;18(6):373.
131. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr* . 2021;67(3).
132. Larovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in

- the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol* . 2021; 78(5):1.
133. Sethi SK, Rana A, Adnani H, McCulloch M, Alhasan K, Sultana A, et al. Kidney involvement in multisystem inflammatory syndrome in children: a pediatric nephrologist's perspective. *Clin Kidney J* . 2021;14(9):2000–11.
 134. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr* . 2017 Aug 1 ;176(8):995–1009.
 135. Zhu FH, Ang JY. The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update. *Curr Infect Dis Rep* . 2016;18(10).
 136. Rivas MN, Arditi M. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Common Inflammatory Pathways of Two Distinct Diseases.
 137. Giraudo C, Fichera G, Pilati L, Cortinovis AL, Cavallin C, Bertin S, et al. COVID-19 musculoskeletal involvement in children. *Front Pediatr* . 2023.
 138. Renson T, Forkert ND, Amador K, Miettunen P, Parsons SJ, Dhalla M, et al. Distinct phenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children: a cohort study. *Pediatric Rheumatology* . 2023;21(1):1–11.
 139. Khan RS, Ordog T, Hong SD, Schmitz AH, Thattaliyath B, Sharathkumar AA. Evolution of Cardiovascular Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Across COVID-19 Variants: Common Trends and Unusual Presentations. *Pediatr Cardiol* . 2024; 45(3):552–9.
 140. Lazova S, Tomov L, Miteva D, Tzotcheva I, Priftis S, Velikova T. Clinical and Laboratory Manifestation of Gastrointestinal Involvement in MIS-C: A Single-Center Observational Study. *Gastroenterol Insights* . 2023;14(2):236–48.
 141. Giannattasio A, Maglione M, D'anna C, Muzzica S, Pappacoda S, Lenta S, et al. Liver and Pancreatic Involvement in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Related to SARS-CoV-2: A Monocentric Study. *Children* 2022, Vol 9, Page 575 . 2022;9(4):575.
 142. Dalal N, Pfaff M, Silver L, Glater-Welt L, Sethna C, Singer P, et al. The prevalence and outcomes of hyponatremia in children with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Front Pediatr*. 2023; 11:1209587.
 143. Golledge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* . 2011; 92(1):19–28.
 144. Zeng HL, Chen D, Yan J, Yang Q, Han QQ, Li SS, et al. Proteomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in critical COVID-19 patients. *FEBS J* . 2021;288(17):5190–200.

145. Yoshikane Y, Okuma Y, Miyamoto T, Hashimoto J, Fukazawa R, Kato T, et al. Serum tenascin-C predicts resistance to steroid combination therapy in high-risk Kawasaki disease: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* . 2021;19(1).
146. Meijer MT, Uhel F, Cremer OL, Schultz MJ, Van Der Poll T. Tenascin C Plasma Levels in Critically Ill Patients with or Without Sepsis: A Multicenter Observational Study. *Shock* . 2020;54(1):62–9.
147. Yuan W, Zhang W, Yang X, Zhou L, Hanghua Z, Xu K. Clinical significance and prognosis of serum tenascin-C in patients with sepsis. *BMC Anesthesiol* . 2018;18(1).
148. Xu Y, Li N, Gao J, Shang D, Zhang M, Mao X, et al. Elevated Serum Tenascin-C Predicts Mortality in Critically Ill Patients With Multiple Organ Dysfunction. *Front Med (Lausanne)* . 2021;8:759273.
149. Tajiri K, Yonebayashi S, Li S, Ieda M. Immunomodulatory Role of Tenascin-C in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy.
150. Erer HB, Guvenc TS, Kemik AS, Yilmaz H, Kul S, Altay S, et al. Assessment of Tenascin-C Levels in Ventricular Noncompaction/Hypertrabeculation Patients: A Cross-Sectional Study. *Echocardiography* . 2014;31(2):203–8.
151. Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, Yamasaki N, Matsumura Y, Furuno T, et al. Serum tenascin-C levels as a prognostic biomarker of heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2012;59(2):209–14.
152. Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Isobe M, Kawase D, et al. Serum Tenascin-C Might Be a Novel Predictor of Left Ventricular Remodeling and Prognosis After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2319–25.
153. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, et al. Higher Serum Tenascin-C Levels Reflect the Severity of Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2007;71(3):327–30.
154. Yokouchi Y, Oharaseki T, Enomoto Y, Sato W, Imanaka-Yoshida K, Takahashi K. Expression of tenascin C in cardiovascular lesions of Kawasaki disease. *Cardiovascular Pathology*. 2019; 38:25–30.
155. Li Y, Xu Z, Wu L, Liang X, Zhao L, Liu F, et al. Tenascin-C predicts IVIG non-responsiveness and coronary artery lesions in kawasaki disease in a Chinese cohort. *Front Pediatr* . 2022;10.
156. Hayek SS, Roderburg C, Blakely P, Launius C, Eugen-Olsen J, Tacke F, et al. Circulating Osteopontin Levels and Outcomes in Patients Hospitalized for COVID-19. *J Clin Med* . 2021;10(17).

157. Reisner A, Blackwell LS, Sayeed I, Myers HE, Wali B, Heilman S, et al. Osteopontin as a biomarker for COVID-19 severity and multisystem inflammatory syndrome in children: A pilot study. *Exp Biol Med (Maywood)* . 2022; 247(2):145–51.
158. Roderburg C, Benz F, Cardenas DV, Lutz M, Hippe HJ, Luedde T, et al. Persistently elevated osteopontin serum levels predict mortality in critically ill patients. *Crit Care* . 2015;19(1).
159. Carbone F, Bonaventura A, Vecchiè A, Meessen J, Minetti S, Elia E, et al. Early osteopontin levels predict mortality in patients with septic shock. *Eur J Intern Med* . 2020;78:113–20.
160. Irion CI, Parrish K, John-Williams K, Gultekin SH, Shehadeh LA. Osteopontin Expression in Cardiomyocytes Is Increased in Pediatric Patients With Sepsis or Pneumonia. *Front Physiol* . 2018;9.
161. Behairy MA, Shawky S, Hamed R, Bawady S, Abdelsattar HA, Bichari W. Is serum Osteopontin a predictor of carotid atherosclerosis severity among prevalent hemodialysis patients? *Clin Investig Arterioscler* . 2022; 34(2):75–85.