

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

**ÇOCUKLARDA COVID-19 ENFEKSİYONUNUN
KARDİYAK ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BERKAN ARISÜT**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SEMİHA TOKGÖZ**

**ANKARA
MART 2023**

TEŞEKKÜR

Tez dönemimde bana çok yardımcı olan desteğini, bilgisini ve ilgisini bir saniye bile esirgemeyen tez hocam sevgili Doç. Dr. Semiha TOKGÖZ'e

Tüm asistanlık ve başasistanlık dönemimde desteğini yanında hissettiğim, çok iyi bir yönetici ve çok iyi bir insan olan sevgili hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan sevgili ailem Birsen, İhsan, Gizem Nur ARISÜT'e

Asistanlık süresince hep desteklerini ve arkadaşlıklarını yanımda hissettiğim dostlarım Gizem, Özge, Mervenur, Aslıhan ve Özgür'e

Biricik eşim, hayat arkadaşım, her attığım adımda yanımda olan en büyük destekçim Işıl Seren ARISÜT'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Berkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Koronavirüs Hastalığı 2019	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Bulaş ve Patogenez	2
2.1.3. Klinik belirti ve bulgular.....	4
2.1.4. Laboratuvar ve görüntüleme bulguları.....	5
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. COVID-19'un Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi	9
2.1.7. Tedavi.....	14
2.2. Hastalık İzleminde Kullanılan Laboratuvar Parametreleri	15
2.2.1. Tam Kan Sayımı	15
2.2.2. C-Reaktif Protein	16
2.2.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	16
2.2.4. Prokalsitonin	17
2.2.5. Kreatin Kinaz ve İzotop Formları	17
2.2.6. Troponin Seviyeleri.....	18
2.2.7. Brain Natriuretik Peptid	18
2.2.8. D-dimer	18
2.2.9. Ferritin.....	19
2.2.10. Fibrinojen	19
2.3. Elektrokardiyografi.....	19

2.3.1. Kompleksler ve İntervaller.....	20
2.3.2. P Dalgası ve PR İntervali	20
2.3.3. QRS Kompleksi	20
2.3.4. T Dalgası ve ST Segmenti	20
2.3.5. QT Aralığı ve QTc Ölçümü	21
2.4. Ekokardiyografi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Olgu Seçimi	23
3.2. Çalışma Şekli ve Planı	23
3.3. Etik Kurul Onayı.....	24
3.4. Çalışma Parametreleri.....	24
3.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik Özellikler	27
4.2. Başvuru Semptomları	27
4.3. Laboratuvar Sonuçları	28
4.4. Elektrokardiyografi Bulguları.....	29
4.5. Ekokardiyografi Bulguları	30
4.6. Kardiyak Tutulum Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırması.....	31
4.7. MIS-C Tanısı Alan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırması	38
4.8. MIS-C Olan ve Olmayan Hastaların Kardiyak Tutulumun Varlığına Göre Değerlendirilmesi	44
5. TARTIŞMA.....	48
5.1. Demografik Veriler.....	49
5.2. Başvuru Semptomları	49
5.3. Tam Kan Sayımı Parametreleri	51
5.4. Enflamatuvar Parametreler	52
5.5. Kardiyak Biyokimyasal Parametreler	54
5.6. EKG Bulguları	55
5.7. EKO Bulguları	57
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKÇA	62

ÖZET

Giriş ve Amaç: Dünya çapında COVID-19'un ortaya çıkmasından bu yana hastalığın hem akut hem de uzun süreli etkileri anlaşılmaya çalışılmaktadır. Hastalarda mortalitenin en sık nedeni solunum yetmezliğidir. İkinci en sık mortalite nedeni olarak hastalığın kardiyak etkileri bildirilmektedir. COVID-19 hastalarında kardiyak etkilerin kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle kardiyak etkilerin erken tanınması hastalığın yönetimini ve dolayısıyla prognozunu değiştirebilir. Biz çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuk hastalarda enfeksiyonun kardiyak etkilerini belirlemeyi amaçladık. Bununla birlikte kardiyak tutulum ile ilişkili olabilecek klinik bulgular ve laboratuvar verilerini ortaya koymayı ve bunların kardiyak tutulumun şiddeti ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020 – Mart 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda COVID-19 tanısı ile yatırılarak izlenen 0-18 yaş arasında 64 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru şikayetleri ile birlikte tanı aldıkları sıradaki laboratuvar parametreleri, tüm EKG ve EKO bulguları taranmış ve verileri kaydedilmiştir. Dahil edilen hastaların EKG ve EKO bulgularında patoloji saptanması ve/veya laboratuvar parametrelerinde kardiyak enzim yüksekliği saptanması durumlarında hastalar 'COVID-19 ilişkili kardiyak tutulum' olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalar kardiyak tutulum olanlar ve

olmayanlar ve ayrıca MIS-C tanısı alanlar ve almayanlar şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. Grupların verileri ayrı ayrı incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızdaki 64 hastanın 34 (%53,1)'ü kız, 30 (%46,9)'u erkek olup; tüm hastaların ortalama yaşı $8\pm4,7$ yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda COVID-19 ilişkili kardiyak tutulum olan 34 (%53,1), kardiyak tutulumu olmayan 30 (%46,9) hasta belirlenmiştir. MIS-C tanısı alan 22 (%34,4) hasta, MIS-C tanısı almayan ise 42 (%65,6) hasta saptanmıştır. MIS-C tanısı alan 22 hastanın 18 (%81,8)'inde kardiyak tutulum, MIS-C tanısı olmayan 42 hastanın ise 16 (%38)'sında kardiyak tutulum bulunmaktadır. Tüm hastalarda en sık görülen başvuru semptomu ateş olarak saptanmıştır. Toplam 14 (%21,8) hastada EKG'de patolojik bulgu saptanmıştır. ST-T değişikliği 3 (%4,7), ventrikül hipertrofi bulguları 2 (%3,1), aritmi bulguları 2 (%3,1) hastada saptanmıştır. Dört (%6,25) hastada uzamış PR süresi, 3 (%4,7) hastada ise uzun QTc saptanmıştır. Hastaların 21 (%32,8)'inde kapak yetmezliği, 5 (%7,8)'inde perikardiyal effüzyon, 3 (%4,7)'ünde koroner anevrizma, 1 (%1,6)'inde ise kardiyak vejetasyon saptanmıştır. 2 (%3,2) hastada sistolik fonksiyonlarda bozulma, farklı 2 (%3,2) hastada da sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Kardiyak tutulumu olan hastalarda halsizlik semptomu, MIS-C tanısı alan hastalarda ise döküntü ve baş ağrısı semptomları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Kardiyak tutulum olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametreleri sırasıyla; hs-TroponinT ($132,4\pm48,6/12,8\pm3,9$; $p=0,023$) ortalama Pro-BNP düzeyleri ($3.865\pm1.474/442,03\pm245,94$; $p=0,03$) istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca kardiyak tutulum olan hastaların ortalama D-dimer değerleri ($4,65\pm1,17$) ,

PR ($0,16 \pm 0,03$) süreleri, QTc ($0,41 \pm 0,03$) değerleri, patolojik kapak yetmezlikleri ($n=21$, %61,8) yine kardiyak tutulum olmayan hastaların ortalama D-dimer değerlerinden ($1,95 \pm 0,46$; $p=0,039$), PR ($0,13 \pm 0,02$; $p=0,0001$) sürelerinden, QTc ($0,39 \pm 0,02$; $p=0,0001$) değerlerinden, patolojik kapak yetmezliklerinden (%0, $p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların ise sırasıyla; CK ($203,05 \pm 72,7/41,8 \pm 7,4$; $p=0,04$), CK-MB ($24,2 \pm 7,5/5,9 \pm 1,3$; $p=0,026$) değerleri, hs-TroponinT seviyeleri ($157,9 \pm 58,6/16,3 \pm 3,4$; $p=0,028$), Pro-BNP düzeyleri ($5.240 \pm 1.907/315,8 \pm 184,7$; $p=0,019$), D-dimer düzeyleri ($5,75 \pm 1,65/1,98 \pm 0,31$; $p=0,036$), ortalama PR süreleri ($0,17 \pm 0,03/0,13 \pm 0,02$; $p=0,0001$), patolojik kapak yetmezlikleri ($n=15$, %68,1/ $n=6$, %14,2 $p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmış, MIS-C olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ortalama EF değerleri MIS-C olan hastalarda ($64,1 \pm 1,68$) olmayanlara göre ($71,8 \pm 0,94$) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). MIS-C tanısı olup kardiyak tutulumu da olan hastalardan 2 (%11,1)'sinde bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu (düşük EF) saptanmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda kardiyak tutulumu destekleyen en güçlü biyobelirteç hsTroponinT olarak bulunmuştur. Ancak kardiyak enzimlerin normal olduğu durumlarda da ciddi kardiyak etkilenmelerin olabildiği dikkati çekmektedir. Patolojik EKG değişikliklerinin başka bulgu olmaksızın doğrudan kardiyak tutulumu yansıtabileceği görülmektedir. Patolojik EKO bulgularının ve bozulmuş miyokard fonksiyonlarının MIS-C olan hastalarda belirgin oranda daha fazla olduğu görülmektedir. Tüm hasta gurubunda

patolojik EKG ve EKO bulgularının enflamasyonun şiddeti ile arttığı da görülmektedir.

Çalışmamızın sonuçları; COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda kardiyak tutulumu saptamak için hiçbir zaman tek bir değerlendirme yönteminin yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte noninvaziv ve ucuz bir değerlendirme metodu olan EKG'nin hastaların değerlendirilmesinde önemli katkıları olabilir. Kardiyak etkilenmelerin enflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğu görülmektedir. Dolayısı ile iyi bir öykü ve fizik muayene ile şüphelenilen tüm hastalarda ileri incelemelerin yapılması faydalı olur.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, MIS-C, Kardiyak Tutulum

ABSTRACT

Introduction: Since the emergence of COVID-19 worldwide, both acute and long-term effects of the disease have been tried to be understood. The most common cause of mortality in patients is respiratory failure. Cardiac effects of the disease are reported as the second most common cause of mortality. It appears that cardiac effects are associated with poor prognosis and high mortality in COVID-19 patients. Therefore, early recognition of cardiac effects may change the management and prognosis of the disease. In our study, we aimed to determine the cardiac effects of the infection in pediatric patients hospitalized for COVID-19 infection. However, we aimed to reveal clinical findings and laboratory data that may be associated with cardiac involvement and to determine their relationship with the severity of cardiac involvement.

Materials and Methods: 64 pediatric patients aged 0-18 years, who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics between March 2020 and March 2022, were evaluated retrospectively. The laboratory parameters at the time of diagnosis, all electrocardiography and echocardiography findings of the patients included in the study were scanned and their data was recorded. In cases where pathology was detected in the electrocardiography and echocardiography findings of the included patients and/or cardiac enzyme elevation was detected in the laboratory parameters, the patients were defined as 'COVID-19-related cardiac involvement'. All patients

were subdivided into those with and without cardiac involvement, as well as those with and without a diagnosis of MIS-C. The data of the groups were analyzed separately.

Results: Of the 64 patients in our study, 34 (53.1%) were female and 30 (46.9%) were male; The mean age of all patients was 8 ± 4.7 years. In our study, 34 (53.1%) patients with COVID-19 related cardiac involvement and 30 (46.9%) patients without cardiac involvement were determined. There were 22 (34.4%) patients diagnosed with MIS-C and 42 (65.6%) patients not diagnosed with MIS-C. Eighteen (81.8%) of 22 patients diagnosed with MIS-C had cardiac involvement, and 16 (38%) of 42 patients without MIS-C had cardiac involvement. The most common presenting symptom in all patients was fever. In 14 (21.8%) patients had pathological findings on electrocardiography. ST-T changes were detected in 3 (4.7%), ventricular hypertrophy findings in 2 (3.1%), and arrhythmia findings in 2 (3.1%) patients. Prolonged PR time was found in four (6.25%) patients, and long QTc was found in 3 (4.7%) patients. Valve failure was found in 21 (32.8%) of the patients, pericardial effusion in 5 (7.8%), coronary aneurysm in 3 (4.7%), and cardiac vegetation in 1 (1.6%). Systolic dysfunction was observed in 2 (3.2%) patients, and left ventricular diastolic dysfunction was observed in 2 (3.2%) patients. The symptoms of fatigue in patients with cardiac involvement, and the symptoms of rash and headache in patients diagnosed with MIS-C were found to be statistically significantly higher. Laboratory parameters of patients with and without cardiac involvement, respectively; hs-TroponinT ($132.4\pm48.6/12.8\pm3.9$; $p=0.023$) mean Pro-BNP levels ($3.865\pm1.474/442.03\pm245.94$; $p=0.03$) were

statistically significant difference was detected. In addition, patients with and without cardiac involvement, respectively; mean D-dimer values ($4.65 \pm 1.17 / 1.95 \pm 0.46$; $p=0.039$), PR ($0.16 \pm 0.03 / 0.13 \pm 0.02$; $p=0.0001$) times, QTc ($0.41 \pm 0.03 / 0.39 \pm 0.02$; $p=0.0001$) times, pathological valve insufficiency ($n=21$, $61.8\% / 0\%$ $p=0.0001$) statistically significant difference was found. In the patients with and without MIS-C diagnosis, respectively; CK ($203.05 \pm 72.7 / 41.8 \pm 7.4$; $p=0.04$), CK-MB ($24.2 \pm 7.5 / 5.9 \pm 1.3$; $p=0.026$) values, hs-TroponinT levels ($157.9 \pm 58.6 / 16.3 \pm 3.4$; $p=0.028$), Pro-BNP levels ($5.240 \pm 1.907 / 315.8 \pm 184.7$; $p=0.019$), D-dimer levels ($5.75 \pm 1.65 / 1.98 \pm 0.31$; $p=0.036$), mean PR times ($0.17 \pm 0.03 / 0.13 \pm 0.02$; $p=0.0001$), pathological valve insufficiency ($n=15$, $68.1\% / n=6$, 14.2% , $p=0.001$) was found to be statistically significantly different, and it was found to be higher in patients with MIS-C. Mean EF values were found to be statistically significantly lower in patients with MIS-C (64.1 ± 1.68) compared to those without (71.8 ± 0.94) ($p=0.0001$). Impaired left ventricular systolic function (low EF) was found in 2 (11.1%) patients with a diagnosis of MIS-C and cardiac involvement.

Conclusions: In our study, hsTroponinT was found to be the strongest biomarker supporting cardiac involvement in children with COVID-19 infection. However, it is noteworthy that serious cardiac effects can occur even in cases where cardiac enzymes are normal. It seems that pathological electrocardiography changes may directly reflect cardiac involvement without other findings. Pathological echocardiography findings and impaired myocardial functions seem to be significantly higher in patients with MIS-C. It is also observed that pathological

electrocardiography and echocardiography findings increase with the severity of inflammation in all patient groups.

Results of our study; It shows that a single assessment method may never be sufficient to detect cardiac involvement in children with COVID-19 infection. However, electrocardiography, which is a noninvasive and inexpensive evaluation method, can have important contributions in the evaluation of patients. Cardiac involvement appears to be related to the severity of inflammation. Therefore, it would be beneficial to carry out further investigations in all suspected patients with a good history and physical examination.

Keywords: COVID-19, MIS-C, Cardiac Involvement

KISALTMALAR

ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

ALT: Alanin Transaminaz

ARDS: Akut Respiratuvar Distress Sendromu

AST: Aspartat Transaminaz

CDC: Hastalık Kontrol Merkezi

CK: Kreatin Kinaz

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CoV: Koronavirüs

CRP: C-reaktif Protein

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

IVIG: İntravenöz İmmünglobulin

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MIS-C: Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom

PCT: Prokalsitonin

Pro-BNP: Brain Natriüretik Peptid Prohormonu

RNA: Ribonükleik Asit

ROC: Receiving Operating Characteristic

RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Respiratuvar Sendrom Benzeri Koronavirüs-2

QTc: Düzeltilmiş QT

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri	27
Tablo 2. Hastaların başvuru semptomları	28
Tablo 3. Hastaların tam kan sayımı verileri.....	28
Tablo 4. Hastaların kardiyak biyokimyasal verileri	29
Tablo 5. Hastaların enflamatuvar laboratuvar verileri.....	29
Tablo 6. Hastaların EKG bulguları	30
Tablo 7. Hastaların EKO bulguları	31
Tablo 8. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda başvuru semptomlarının karşılaştırılması	32
Tablo 9. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 10. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda kardiyak biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	34
Tablo 11. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda enflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 12. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda EKG bulgularının karşılaştırılması	37
Tablo 13. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda EKO bulgularının karşılaştırılması	38
Tablo 14. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların başvuru semptomlarının karşılaştırılması	39

Tablo 15. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların tam kan sayımı parametreleri	40
Tablo 16. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların kardiyak biyokimyasal parametreleri.....	41
Tablo 17. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların enflamatuvar parametreleri .	41
Tablo 18. MIS-C tanısı alan ve almayan hastalarda EKG bulgularının karşılaştırılması	42
Tablo 19. MIS-C tanısı alan ve almayan hastalarda EKO bulgularının karşılaştırılması	43
Tablo 20. MIS-C, kardiyak tutulum ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi	45
Tablo 21. MIS-C, kardiyak tutulum ve EKG bulguları ilişkisi	46
Tablo 22. MIS-C, kardiyak tutulum ve EKO bulguları ilişkisi	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'un ortaya çıkmasından bu yana hastalığın hem akut hem de uzun süreli etkileri anlaşılmaya çalışılmaktadır (1). Bu hastalık ön planda solunum sistemi olmak üzere, kardiyolojik, hematolojik, nörolojik komplikasyonlara ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2).

Hastalarda mortalitenin en sık nedeni solunum yetmezliğidir. İkinci en sık mortalite nedeni olarak kardiyak tutulum bildirilmiştir (3). COVID-19'un kardiyak etkilerine bağlı olarak hastalarda entübasyon ihtiyacının arttığı ve bu durumun morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4).

Literatürdeki bu bilgilerden yola çıkarak COVID-19 hastalarında kardiyak etkilerin kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle kardiyak etkilerin erken tanınması hastalığın yönetimini ve dolayısıyla prognozunu değiştirebilir.

Biz çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuk hastalarda enfeksiyonun kardiyak etkilerini belirlemeyi amaçladık. Bununla birlikte kardiyak tutulum ile ilişkili olabilecek klinik bulgular ve laboratuvar verilerini ortaya koymayı ve bunların kardiyak tutulumun şiddeti ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüs Hastalığı 2019

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Aralık 2019’da Çin’in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını meydana gelmiştir. Hastaların alt solunum yolundan izole edilen ribonükleik asitlerin (RNA), şiddetli akut respiratuvar sendrom (SARS) benzeri koronavirüs (CoV) genomu ile benzerlik gösterdiğinin tespit edilmesiyle, bu virüs 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır (5, 6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığı 11 Şubat 2020’de ‘Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)’ olarak tanımlamış ve SARS CoV’e benzerliği nedeniyle 14 Şubat’ta SARS-CoV-2 olarak adlandırmıştır (7). 11 Mart 2020’de DSÖ tarafından dünya çapında pandemi ilan edilmiştir (8).

2.1.2. Bulaş ve Patogenezi

İlk vakaların doğrudan hayvanlara temas ile ilişkili olması nedeniyle ana mekanizmanın hayvandan insana bulaş olduğu varsayılmıştır. Sonraki vakalarda ise hayvan teması olmaması, virüsün insandan insana bulaşabileceğini düşündürmüştür. Daha sonra ise COVID-19 yayılımında en sık kaynağın insanlar olduğu gösterilmiştir (9).

Hastalık insandan insana damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Enfekte kişilerden yayılan sekresyonların diğer insanların mukozasına temas etmesiyle bulaş gerçekleşmektedir (10). Ayrıca SARS-CoV-2’nin yüzeylerde canlı

kalabildiği ve yüzeyle temas sonrası göze veya solunum yoluna taşınmasıyla bulaşın mümkün olduğu gösterilmiştir (11).

SARS-CoV-2'nin inkübasyon süresinin yaklaşık 5-6 gün olduğu ve 14 güne kadar uzayabileceği gösterilmiştir (12). Bulaştırıcılığın süresi tam olarak bilinmemekle birlikte semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlayıp hastalık boyunca devam ettiği düşünülmektedir (12).

Koronavirüsler, insanlar ve birçok hayvan türünü enfekte ederek akut veya kronik hastalıklara neden olmaktadır (13). SARS-CoV-2 solunum yolu ile konağa bulaştıktan sonra, vasküler endotelyal hücreler ve alveolar makrofajlar virüsün ilk hedefleri arasındadır (14).

Koronavirüs, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak endositoz yoluyla konakçı hücreye giriş sağlar. Hücre içine girdikten sonra bir dizi enflamatuvar süreci tetikler (15). Akciğerin tip II alveolar hücrelerinde, ileum ve kolondaki enterositlerde, kolanjiyositlerde, miyokardiyal hücrelerde, böbrek proksimal tübül hücrelerinde ve mesane ürotelyal hücrelerinde yüksek ACE-2 ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu hücreler SARS-CoV-2 enfeksiyonu için potansiyel yüksek riskli kabul edilmişlerdir (15). Bu fizyopatolojik mekanizmalar aracılığı ile SARS-CoV-2 virüsünün; pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), nörolojik komplikasyonlar, akut böbrek hasarı, pıhtılaşma bozuklukları, kardiyak tutulum ve multisistem inflamatuvar sendrom gibi birbirinden farklı klinik tablolara yol açtığı bilinmektedir (16).

Koronavirüs enfeksiyonundaki doku hasarının temelde iki mekanizma ile meydana geldiği düşünülmektedir. Bunların birincisi viral replikasyonun distal hava yollarında oluşturduğu akciğer hasarı, ikincisi ise proenflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımı sonucu gelişen organ hasarıdır (17).

2.1.3. Klinik belirti ve bulgular

Hastalığın klinik bulguları, asemptomatik olabileceği gibi mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacı gerektiren ciddi tablolara kadar değişkenlik gösterir (18). Hafif ve orta şiddetli klinik tablolarda ateş, halsizlik, nefes darlığı ve kuru öksürük en sık görülen semptomlardır (6). Bu semptomlara ek olarak baş ağrısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, halsizlik, tat ve koku kaybı, mide bulantısı, kusma, ishal gibi semptomlar eşlik etmektedir (6). Ancak COVID-19 hastalığının klinik semptomlarını diğer viral üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayıracak spesifik belirti ve bulgular saptanmamıştır (19).

Hastalık şiddeti genel olarak 5 başlık altında tanımlanmıştır.

- Asemptomatik Enfeksiyon: SARS-CoV-2 testi pozitif saptanıp COVID-19 ile ilişkili semptomun bulunmadığı durum (20).
- Hafif Hastalık: COVID-19 ile ilişkili belirtilerden (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, tat ve koku kaybı gibi) herhangi birinin gösterilmesine rağmen nefes darlığı veya radyolojik bulguların saptanmadığı durum (20).

- Orta Derece Hastalık: Klinik ve radyolojik değerlendirme ile alt solunum yolu hastalığı tanısı almış olunması ve oda havasında oksijen satürasyonunun $\geq 94\%$ bulunması (20).
- Şiddetli Hastalık: Oda havasında oksijen satürasyonunun $< 94\%$, solunum sayısının > 30 /dakika veya arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (P_{aO_2} / F_{iO_2}) < 300 mmHg olduğu ve akciğerin $> 50\%$ 'sinden fazlasında infiltrasyon saptandığı klinik durum (20).
- Kritik Hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ disfonksiyonu geliştiren klinik durum (20).

Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun genellikle yetişkinlerden çok daha hafif semptom ve şikayetler ile geçirildiği bugüne kadar olan süreç içerisinde görülmüştür. Son dönemde ortaya çıkan SARS-COV-2 varyantlarının, özellikle de Omicron varyantının çocuklarda daha fazla enfeksiyona neden olduğu görülmektedir. Ancak yine de klinik semptomların şiddetinin benzer şekilde düşük olduğu bildirilmektedir (21).

2.1.4. Laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Hastalığın şiddetini değerlendirmek, prognozunu belirlemek, hastaları takip etmek ve tedaviye rehberlik etmek amacıyla; laboratuvar parametrelerinin ve radyolojik yöntemlerin yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür (22). COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalar arasında görülen en yaygın laboratuvar bulguları lenfopeni, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri, yüksek aminotransaminaz (AST, ALT) seviyeleri, yüksek enflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein (CRP),

prokalsitonin (PCT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ferritin) ve pıhtılaşma testlerinde anormallik olarak görülmüştür (23, 24, 25). Yüksek kreatin kinaz (CK), hsTroponin T ve Troponin I düzeylerinin hastalığın kardiyak etkileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23, 25). CRP, ferritin, D-dimer, protrombin zamanı, CK, ALT, üre, kreatinin değerlerindeki artış hastalığın şiddeti ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Bu nedenle bu testlerin aralıklı olarak izlenmesi gerekmektedir (26).

Akciğer grafilerinde yaygın görülen anormal bulgular akciğerde konsolidasyon ve bilateral periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleridir (27). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) ise buzlu cam opasiteleri, plevral kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma ve hava bronkogramları görülebilir. Hastalardaki bu radyografi bulguları genellikle bilateral ve periferik yerleşimli olarak izlenmektedir (28, 29).

Hastalığın radyolojik bulguları pediatrik popülasyonda erişkinlerden farklı olabilir. Toraks BT erişkin hastalarda COVID-19 pnömonisinin tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Ancak çocuk hastaların radyasyonun zararlı etkilerinden korunmaları amacıyla bu popülasyonda ilk etapta akciğer grafisi tercih edilmektedir. İleri değerlendirmeyi hak eden patolojik bulgu varlığında Toraks BT ile görüntüleme yapılmaktadır (30). Literatürdeki çalışmalarda çocuk hastalardaki Toraks BT görüntüleme bulgularının erişkin hastalarla benzer olduğu belirtilmektedir (30).

2.1.5. Tanı

Hastalık klinik bulgular açısından diğer viral enfeksiyonlardan spesifik bir farklılık göstermemesi nedeniyle kesin tanı mikrobiyolojik testler ile konulmaktadır (31). DSÖ'nün protokol ve önerilerine göre COVID-19 hastalarının belirlenmesi ve doğrulanmasında Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılmaktadır (32). Tanı için altın standart yöntem, enfekte bireyin solunum yolundan (orofarenks ve nazofarenksten alınan sürüntü, balgam, bronkoalveolar lavaj) alınan örneklerden bakılan RT-PCR yöntemi ile viral genomun saptanmasıdır (26, 33, 34). Özellikle COVID-19 semptomları görülen kişilerde hastalığın doğrulanması, COVID-19 hastasıyla teması olanların taranması için RT-PCR yöntemine başvurulur (35).

Çocuklarda hangi durumlarda RT-PCR testi alınması gerektiği "T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi"nde yayınlanmıştır (21).

Çocuklardan RT-PCR testi istenmesi gereken durumlar;

I-Epidemiyolojik Özellikler

- Aynı hane halkı içerisinde, son 14 gün içerisinde, solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırışı olan
- Aynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan
- Aynı hane halkı içerisinde ateşi ve öksürüğü olan, ya da ateşli veya ateşsiz solunum sıkıntısı şikayetleri olan birisinin varlığında
- COVID-19 tanısı alan birisi ile temas hikayesinin varlığı

II-Şikayet ve Semptom Bulguları

- Çocuğun ateş hikayesinin varlığı ya da ölçülen ateş değerinin 38 derece veya üzerinde olması
- Akciğer dinleme bulgularının varlığı
- Takipne varlığı
- Yeni başlangıçlı öksürük varlığı
- Oda havasında, oksijen saturasyonunun %92 veya daha düşük olması

Aşağıdaki durumlarda COVID-19 RT-PCR testi istenilir;

1. I ve II'den en az birer tanesinin varlığı
2. II'den en az ikisinin varlığı (her bir şık için, başka bir nedenle ilişkili olduğunun kesin olarak gösterilememesi)
3. Aynı hane halkı içerisinde iki veya daha fazla sayıda COVID-19 tanısı alan kişi varlığı
4. 9 aydan küçük, COVID-19 tanısı alan anne bebekleri
5. Gebeliği döneminde, COVID-19 tanısı alan anne bebekleri (21).

Hasta bireyin serumunda etkene karşı oluşan spesifik antikorları gösteren serolojik testler (immünglobulin M ve G) ile de dolaylı olarak tanı konulabilmektedir (31). Serolojik testler, kandaki SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorları tespit eder. Bu testler, akut enfeksiyonu göstermenin yanı sıra geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama durumu ile ilgili de bilgi verebilir. Serolojik testlerin akut

hastalık döneminden sonra yapılması DSÖ tarafından önerilmektedir (36, 37). Hasta bireylerin plazmalarında enfeksiyondan sonraki sekiz aya kadar olan dönemde immünglobulin G antikorı saptandığı birçok çalışmada bildirilmiştir (38).

Hastalığın tanısında antikor testleri dışında antijen testleri de mevcuttur. SARS-CoV-2 virüsünün nükleokapsid antijeninin saptanmasına yönelik olan bu testler solunum yolu örnekleri ile yapılır. Antijen testlerinin semptomatik kişilerde, semptomların başladığı günlerde yapılması en doğru sonucu verir. Bu testler ile sadece yüksek viral yüke sahip vakalarda başarılı sonuçlar alınabilir (32). Çoğunlukla hızlı değerlendirme gereken ve RT-PCR testinin yapılamadığı durumlarda kullanılır. Antijen testinin negatif sonuç vermesi durumunda enfeksiyon varlığının daha yüksek duyarlılıkta olan RT-PCR yöntemi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (32, 35).

2.1.6. COVID-19'un Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi

Pediyatrik COVID-19 hastalarının çoğunda hafif hastalık ve iyi prognoz görülmektedir. Bu nedenle çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun uzun vadeli etkilerine daha fazla odaklanılmaktadır (1). COVID-19 hastalığı ön planda solunum sistemi olmak üzere, kardiyolojik, hematolojik, nörolojik etkilenmelere, tromboembolik komplikasyonlara ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2).

Hastalarda mortalitenin en sık nedeni solunum sistemi ile ilişkilidir. İkinci en sık mortalite nedeni olarak kardiyak tutulum bildirilmiştir (3). COVID-19'un

kardiyak etkilerine bağlı olarak hastalarda entübasyon ihtiyacının arttığı ve bu durumun morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4).

Yao ve ark. yaptığı bir çalışmada SARS-CoV-2 viral partikülleri, kalp dokusunda RT-PCR yöntemi ile gösterilmiştir. Kalp dokusunda viral partiküllerin saptanmış olması, virüsün doğrudan kardiyak toksisiteye neden olabileceği fikrini desteklemiştir (39). Doğrudan toksisiteye ek olarak;

- sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi nedeniyle var olan plakların yırtılması
- sitotoksik etkiyle oluşan miyokardiyal hasar ve miyokardit
- artmış sempatik uyarıya bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması
- ARDS'ye bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen azalmış miyokardiyal oksijen sunumu kardiyak tutulumdan sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmiştir (40).

Literatür araştırmalarında COVID-19'a bağlı olarak;

- Miyokardiyal tutulum (Miyokardit, sağ ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül disfonksiyonu)
- Aritmiler (Birinci derece antrioventriküler blok, ikinci derece atriyoventriküler blok, atriyal fibrilasyon, prematür ventriküler atım, ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi)
- Perikardit, perikardiyal effüzyon, perikardiyal tamponad

- Koroner tutulum (Koroner arterlerde dilatasyon, koroner arter anevrizmaları, koroner arterlerde tromboz) gibi çeşitli kardiyak etkiler gösterilmiştir (4, 8, 41, 42, 43).

Çocuklarda hastalığın komplikasyonlarından biri ve en ağır multisistem inflamatuvar sendromdur (MIS-C) (43). İlk kez İngiltere’de üçüncü basamak bir merkezden 8 çocuk hasta içeren bir vaka serisi yayınlanmış ve bu hastalarda tanımlanmıştır. Bu seride incelenen hastalarda atipik Kawasaki hastalığının bulguları ve yüksek enflamatuvar belirteçler saptanmıştır (44).

Çocuklarda MIS-C, COVID-19’u takiben ortalama 4-6 hafta sonra gelişmektedir. Multisistem tutulumu olmasına rağmen, en belirgin olan sistem tutulumu kardiyovasküler sistem ile ilgilidir (45). Kardiyovasküler sistem tutulumu belirtileri vakaların %80’inde görülmüştür (43). MIS-C belirtileri Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) tarafından aşağıdaki şekilde belirlenmiş ve ülkemiz de dahil tüm dünyada bu kriterlere uyacak şekilde takip edilmektedir.

1. 0-21 yaş arası ve
2. 24 saatte uzun süren, $>38.0^{\circ}\text{C}$ ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirmesi ve
3. Laboratuvar tetkiklerinde enflamasyon kanıtı (En az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)
 - Yüksek CRP
 - Yüksek ESR

- Yüksek fibrinojen
- Yüksek PCT
- Yüksek D-dimer
- Yüksek ferritin
- Yüksek LDH
- Yüksek interlökin-6 seviyesi
- Artmış nötrofil sayısı
- Lenfositopeni
- Hipoalbüminemi ve

4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve

5. Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 veya daha fazlasının varlığı)

- Kardiyovasküler (Şok, yüksek troponin, yüksek brain natriüretik peptid prohormonu (Pro-BNP), anormal ekokardiyografi (EKO) bulguları, aritmi)
- Solunum (Pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)
- Böbrek (Böbrek yetmezliği)
- Nörolojik (Konvülziyon, inme, aseptik menenjit)
- Hematolojik (Koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
- Gastrointestinal (Yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)
- Dermatolojik (Eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve

6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi) ve

7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)

- SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği
- SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği
- SARS-CoV-2 antijen pozitifliği
- Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması (21).

Hastaların laboratuvar bulgularına bakıldığında nötrofili ve lenfopeni görülürken bunlara ek olarak akut faz reaktanlarından CRP, ferritin, PCT ve kardiyak belirteçlerden troponin, Pro-BNP seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır (46). SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocukların kardiyak bulgularının araştırıldığı bir çalışmada ise hem MIS-C tanısı alan hem de MIS-C olarak kabul edilmemiş ancak kardiyak tutulum saptanmış olan hastaların EKO bulgularında en sık perikardiyal efüzyon saptanmıştır. Bununla birlikte sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve koroner tutulum saptanan hastalar da bildirilmiştir (4). MIS-C geçiren çocukların yaklaşık üçte birinde koroner arter anormallikleri meydana geldiği de gösterilmiştir (4). MIS-C hastalarındaki EKO bulgularının değerlendirildiği diğer bir çalışmada, sol ventrikülün sistolik ve diastolik disfonksiyonu, koroner arter anormallikleri, kalp kapaklarında disfonksiyon ve

perikardiyal efüzyonu içeren pankardit paterni görülmüş, ilerleyen dönem takiplerinde ise bu bulguların tamamında iyileşme gözlenmiştir (47).

2.1.7. Tedavi

Çocuk hasta grubunda en sık COVID-19 enfeksiyonunun hafif klinik formu görüldüğünden genellikle hastalarda destekleyici tedaviler yeterli olmaktadır. Ateş durumunda antipiretik tedavi, sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünüldüğünde ampirik antibiyoterapi başlanabilir. Hastanın klinik durumu göz önüne alınarak antiviral tedavi yöntemleri kullanılabilir (48, 49).

Çocukluk çağındaki COVID-19 hastalarında eşlik eden hastalık varlığı durumlarında (serebral palsy, nörolojik gelişim sorunları, obezite, genetik sendromlar, kardiyopulmoner hastalık ve immüno-kompromize çocuklar) tedavi her çocuk hasta için ayrı değerlendirilmelidir. Olası ağır viral pnömoni bulguları olan çocuklar ve risk faktörü olan hafif ancak ilerleme gösteren vakalarda ilaç tedavisi planlanmalıdır (21).

Tedavide Türkiye dahil tüm dünyada hidroklorokin, favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir gibi antiviral ajanlar kullanılmaktadır (50). Bu ajanlardan hidroklorokin, pandemi başında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 28 Mart 2020 tarihinde acil kullanım önerisi ile kullanılmaya başlanmıştır. Ancak hastalık boyunca kullanım yararı net olarak gösterilememiş olup potansiyel yan etkileri nedeniyle artık önerilmemektedir (51). Öte yandan hidroklorokin kardiyak aritmi riskini arttırdığı bilinmektedir (52). Hidroklorokin kullanılan COVID-19 hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda,

ilacın QT uzamasına yol açtığı bildirilmiştir (52). Bu bilgiler eşğinde FDA tarafından yayınlanan acil kullanım önerisi 15 Temmuz 2020 tarihinde geri çekilmiştir (51).

Çocuklarda, MIS-C tedavisinde amaç sistemik enflamasyonu baskılamaktır (53). Bu nedenle kriterleri karşılayan hastalarda ilk basamak tedavide intravenöz immunglobulin (IVIG) 2 gr/kg, aspirin 50-80 mg/kg/gün olarak kullanılmaktadır. Bu tedavilere ek olarak kortikosteroidler de tercih edilebilmektedir (21, 53). Literatürde adolesan yaş grubunda solunum dışı semptomlar ile başvurup hızlıca MIS-C klinik ve laboratuvar bulguları geliştiren olgularda interlökin-1 reseptör antagonisti (anakinra) tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (54). COVID-19 tedavisinde bugün hala etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır (21).

2.2. Hastalık İzleminde Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

Hastalığın tanısında, şiddetini belirleme ve mortalite riskini öngörme konusunda laboratuvar bulguları yardımcı olmaktadır. Hastalığın laboratuvar bulguları ile yüksek mortalite riski oluşturan komplikasyonlar belirlenerek hastalığın izlemine katkıda bulunmaktadır (55).

2.2.1. Tam Kan Sayımı

Hastalarda lökosit sayıları başvuru sırasında normal veya azalmış olarak görülebilmektedir (56). COVID-19 hastalığı geçiren 0-16 yaş arası 36 çocuk hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %31'inde lenfopeni, %19'unda lökopeni bulunurken, yetişkin COVID-19 hastalarında da benzer oranlar bulunmuştur (57).

Aseptomatik hastaların hemoglobin seviyeleri ile şiddetli hastalık geçiren veya yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların hemoglobin seviyeleri arasında farklılık saptanmamıştır (58, 59, 60, 61). MIS-C kliniği görülen çocuk hastalarda ise anemi yaygın bir bulgu olarak görülmüştür (62).

Koronavirüs enfeksiyonunda tromboembolik olaylar sık görülmektedir (63). Konu ile ilgili çalışmalar hastaların bu açıdan değerlendirilmesini desteklemektedir. Ancak rutin tedavide antikoagülan ilaçların yeri hala kanıtlanmamıştır (64). Trombositopeni, ağır hastalık kliniği bulunan ve yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren hastalarda yaygın olarak görülmektedir (60, 65). Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyonunu ve aktivitesini göstermektedir. COVID-19 hastalığını geçirmekte olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre MPV değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (66).

2.2.2. C-Reaktif Protein

Karaciğerde indüklenen bir akut faz proteindir. Dolaşımda CRP ekspresyon düzeyi genellikle düşüktür (67, 68). Enflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi durumlarda yükselmektedir (69). COVID-19 hastalarında CRP'nin 41,8 mg/L'den yüksek olması hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. CRP yüksekliği hastalığın risklerini öngörmek için kullanılmıştır (70).

2.2.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Enflamasyonu gösteren bir belirteç olan ESR, enfeksiyonun seyrinin ve tedaviye cevabının değerlendirilmesinde kullanılır (71). COVID-19 hastalarında

ESR, özellikle ciddi/kritik hastalığı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (72).

2.2.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin, hormonal aktivitesi olmayan bir glikoproteindir ve kalsitoninin öncüsüdür (73, 74). Serum PCT seviyeleri genellikle düşüktür (75). Bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir. Viral enfeksiyonlarda nispeten düşüktür. Bu nedenle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasında ayırım yapmak için kullanılabilir (76). Virüslere bağlı bir hastalık olmasına rağmen COVID-19 hastalığında PCT yüksekliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (77). Serum PCT düzeylerinin progresif artışı kötü prognoza işaret ederken hastaların sekonder enfeksiyon açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (77).

2.2.5. Kreatin Kinaz ve İzotop Formları

Kreatin kinaz, iskelet kasında kasılma ve gevşemenin oluşmasını sağlayan enerji metabolizması için anahtar bir enzimdir (78). Kreatin kinazın üç ana izoenzimi vardır; CK-MM, CK-MB ve CK-BB (78). Üç CK izoenziminden biri olan CK-MB'nin beyin ve iskelet kaslarında da bulunmakla birlikte vücutta en yüksek konsantrasyonda bulunduğu yer kalbin miyokard tabakasıdır (79). CK-MB'nin serum konsantrasyonu artışı, miyokard hasarını tanımak için yüksek duyarlılığa sahip bir göstergedir (79, 80). COVID-19 hastalarında hastalığın ilk 24-48 saati içinde ölçülen serum CK-MB yüksekliği hastalık şiddeti ve/veya kardiyak etkilenme ile ilişkili bulunmuştur (81). Bu ilişki yüksek riskli COVID-19 hastalarında CK-MB yüksekliğinin de aşırı enflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (81, 82).

2.2.6. Troponin Seviyeleri

TroponinI, CK-MB ile birlikte COVID-19 enfeksiyonunda kullanılan ana kardiyak biyobelirteçtir. Kalsiyum aracılığıyla miyozin ve aktin arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Herhangi bir nedenle gelişen miyokard hücre hasarında TroponinI (TnI) değerleri yükselmektedir (83). COVID-19 hastalarında da çeşitli mekanizmalar aracılığıyla miyokard hasarının olabildiği bilinmektedir (83, 84).

2.2.7. Brain Natriuretik Peptid

Artan miyokardiyal duvar stresine yanıt olarak salgılanır (85). Pro-BNP düzeyinin kardiyak hasar, böbrek hasarı ve sistematik enflamasyon belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (86). COVID-19 hastalarında miyokard hasarı ve malign aritmi gelişme riski ile Pro-BNP yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (87). Yapılan bir çalışmada ise yüksek Pro-BNP (>88.64 pg/mL) grubundaki hastaların düşük Pro-BNP grubundaki hastalara (≤ 88.64 pg/mL) göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu saptanmıştır (86).

2.2.8. D-dimer

Trombüsün yıkılmasıyla oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür (88). Bu nedenle vasküler tromboembolik olaylarda bir belirteç olarak yükselir. Ancak akut faz reaktanı olarak enflamasyon durumlarında da yükselmektedir. Negatif prediktif değeri yüksektir (88). COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu bilinmektedir (89). Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda D-dimer düzeylerinin çok daha yüksek saptanmasının hastalığın mortalitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (89).

2.2.9. Ferritin

Demir molekülünün hücre içerisinde depo edilmesini sağlayan bir proteindir. Kan düzeyi ölçümüyle, demir depolarını dolaylı göstermede ve akut faz reaktanı olarak enflamasyon durumlarında kullanılmaktadır (90). Makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu enflamasyona bağlı olarak COVID-19 enfeksiyonunda artış göstermektedir (91).

2.2.10. Fibrinojen

Fibrinojen, karaciğer tarafından sentezlenen bir plazma glikoproteinidir. Fibrin üretiminde, trombosit agregasyonunda ve pıhtı oluşumunda rol oynar (92). Fibrinojen, sepsis kliniği olan hastalarda sıklıkla yüksek bulunur. Ancak ciddi dissemine intravasküler koagülopati (DIC) vakalarında düşük olabilir (93). Fibrinojen, COVID-19 hastalarının çoğunda yükselir ancak yükselme derecesinin mortalite ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmemiştir (93).

2.3. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi, kalp hücreleri tarafından üretilen elektriksel aktivitenin vücut yüzeyine ulaşan kayıdır. Her bir elektrokardiyografi (EKG) elektrotu, vücut yüzeyindeki belirli konumdan gördüğü elektriksel aktivitenin görüntüsünü veren bir leadin kutuplarından birini sağlar. Rutin klinik EKG tarafından sağlanan 12 görüntünün gözlemlenmesi, kalbin elektriksel aktivitesinin çeşitli yönlerden incelenmesini sağlamaktadır. Elektrotların yerleştirildikleri konuma göre EKG derivasyonları bulunmaktadır. EKG’de altı adet ekstremita ve altı adet göğüs

derivasyonu bulunur. I, II ve III, aVR, aVL ve aVF ekstremite derivasyonları, V1, V2, V3, V4, V5 ve V6 ise göğüs derivasyonları olarak adlandırılır (94).

2.3.1. Kompleksler ve İntervaller

Normal elektrokardiyogram P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından oluşmaktadır. QRS kompleksi; Q dalgası, R dalgası ve S dalgası olmak üzere üç ayrı dalgadan meydana gelmektedir (94).

2.3.2. P Dalgası ve PR İntervali

P dalgası, atriyal kasılma başlamadan önce oluşan atriyal depolarizasyonla oluşur. Çocuklarda normal süresi $0,06 \pm 0,02$ saniyedir (94). P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar geçen süre PR intervali olarak tanımlanır. PR intervali yaş ve kalp atım sayısına göre değişkenlik gösterir (94).

2.3.3. QRS Kompleksi

QRS kompleksi, kontraksiyon öncesi ventriküllerin depolarizasyonu ile meydana gelir. QRS kompleksi, dalga şiddeti en yüksek dalgadır (94).

2.3.4. T Dalgası ve ST Segmenti

T dalgası, ventriküllerin depolarizasyonunun sona ermesi ile meydana gelen elektriksel potansiyeller tarafından oluşturulur. Bu nedenle T dalgası repolarizasyon dalgası olarak kabul edilir (94). T dalgası sivri veya yassı görünümde ve farklı derivasyonlarda pozitif, negatif ya da bifazik olabilir. QRS dalgasının bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölüm ST segmenti olarak adlandırılır. Ekstremitte derivasyonlarında 1 mm'ye ve sol prekordiyal

derivasyonlarda 2 mm'ye kadar ST yükselmeleri veya çökmeleri olması normal olarak kabul edilir (95).

2.3.5. QT Aralığı ve QTc Ölçümü

QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki mesafe QT aralığı olarak tanımlanmaktadır. QT aralığı ventrikül myokardının depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin toplamını yansıtır. Elektrolit bozuklukları, ilaçlar, hipotermi, santral sinir sistemi hastalıkları, yaş, cinsiyet, miyokardiyal iskemi, aritmiler ve kalp hızına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (96). QT intervalinin süresi kalp hızı ile değişkenlik gösterir. Bu nedenle kalp hızına göre düzeltilmelidir. Bu düzeltme amacıyla en yaygın olarak Bazett formülü kullanılır. Bu formüle göre QT süresi ondan önce gelen R-R aralığının süresinin kareköküne bölünerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanır (94). Bazett formülüne göre QTc çocuklarda 0,44 saniyeyi geçmemelidir. Hayatın ilk altı ayında bu süre 0,49 saniyeye kadar normal sayılabilir. QT intervali en iyi DII derivasyonunda ölçülür (94).

2.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalp ve içinde bulunan yapılar hakkında anatomik, fonksiyonel ve hemodinamik olarak kapsamlı bilgiler sağlayan ve yaygın olarak kullanılan bir ultrasonografik görüntüleme yöntemidir (97). EKO kullanılarak ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FK), kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonları değerlendirilebilir. Ayrıca kalp boşlukları, kalp kapakçıkları ve koroner damarların anatomisi hakkında bilgi edinilebilir (98). Yapılan bazı çalışmalarda COVID-19 geçiren çocuk hastalar EKO ile değerlendirildiklerinde sol

ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında bozulma, koroner arter anormallikleri, kalp kapaklarında fonksiyon bozuklukları ve perikardiyal efüzyon görülmüştür (47).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Mart 2020 – Mart 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatan, COVID-19 tanısı almış 0-18 yaş arasında çocuk hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların hastaneye yatış nedenleri; COVID-19 enfeksiyonunun ağır klinik seyri, genel durum bozukluğu, hastalığın komplikasyonlarının gelişmesi ve/veya sekonder bakteriyel enfeksiyonlar olmuştur. COVID-19 tanısı ya PCR pozitifliği ile ya da antikor pozitifliği ile doğrulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Değerlendirme sırasında bilinen kalp hastalığı tanısı olan hastalar ve ayaktan izlem yapılan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

3.2. Çalışma Şekli ve Planı

Çalışmamız girişimsel olmayan klinik araştırmalar kapsamında COVID-19 tanısı almış hastalar üzerinden yapılan tek merkezli retrospektif çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları ile birlikte tanı aldıkları sıradaki laboratuvar parametreleri (tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, enflamatuvar belirteçler), değerlendirilmiştir. Ayrıca yatışları sırasında yapılmış olan tüm EKG ve EKO bulguları taranmış ve verileri kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların EKG ve EKO bulgularında patoloji saptanması ve/veya laboratuvar parametrelerinde kardiyak enzim yüksekliği saptanması durumlarında hastalar 'COVID-19 ile ilişkili kardiyak tutulum' olarak

tanımlanmıştır. Bu tanımlama ile tüm hastalar kardiyak tutulum olanlar (Grup 1) ve olmayanlar (Grup 2) olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Tüm hastalar ayrıca MIS-C tanısı alanlar ve olmayanlar şeklinde yine alt gruplara ayrılmıştır. Hastaların MIS-C olup olmadığı belirlenirken T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi kullanılmıştır. Grupların ve subgroupların birbirleri ile ve kendi içlerinde tüm verileri karşılaştırılmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.05.2022 tarihli toplantıda 342 numaralı karar ile onay alınmıştır.

3.4. Çalışma Parametreleri

Tüm hastaların tanı ve hastaneye yatışları sırasındaki semptomları, tam kan sayımları, biyokimya parametreleri, enflamatuvar belirteçleri kaydedilmiştir. Ayrıca yatış süresince yapılmış olan EKG, EKO bulguları, varsa holter EKG kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), kırmızı kan hücresi (RBC), ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), beyaz küre sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı (ANS) ve nötrofil yüzdesi, mutlak lenfosit sayısı (ALS) ve lenfosit yüzdesi, monosit yüzdesi, eozinofil yüzdesi, bazofil yüzdesi tam kan sayımı parametreleri olarak kaydedilmiştir.

Hastaların biyokimyasal parametrelerinden; CK, CK-MB, hsTroponinT, Pro-BNP değerleri kaydedilmiştir. Enflamatuvar belirteçlerde ise; CRP, ESR, PCT, D-dimer, ferritin, fibrinojen verileri kaydedilmiştir.

Hastaların yatışları sırasında çekilmiş olan 12 kanal spot EKG üzerinden yapılan ölçümler ile PR, QRS, QTc intervalleri değerlendirilmiştir. QTc hesabı Bazett formülü kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca ritim, aks bilgileri kaydedilmiştir. Varsa ST-T dalga değişiklikleri ve atrial dilatasyon, ventrikül hipertrofi bulguları kaydedilmiştir. Hastaların yatışları sırasında birden çok EKG çekilmiş ise, patolojik bulgular saptanmış olan EKG dikkate alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yatışları sırasında yapılmış olan EKO verileri değerlendirilmiştir. Kliniğimizde hastaların EKO değerlendirmeleri çocuk kardiyoloji uzmanları tarafından General Elektrik Vivid 3 kullanılarak yapılmaktadır. Standart parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, parasternal dört boşluk kesitler ayrıca subkostal ve suprasternal kesitler kullanılarak elde edilen görüntüler ile EKO değerlendirilmektedir. EKO’da sistolik ve diastolik fonksiyonlar, kapak fonksiyonları, efüzyon ve vejetasyon bulguları değerlendirilerek kaydedilmiştir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları parasternal uzun eksen kesit üzerinde M mod kullanılarak elde edilmektedir. EF %55’in altında değerler bozulmuş sistolik fonksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Diastolik fonksiyonlar Mitral ve Triküspit kapaklar üzerinden pulse wave dopler ile elde edilen erken ve geç diastolik akımlar ile değerlendirilmiştir. Diastolik fonksiyonlar normal veya bozulmuş olarak tanımlanmıştır. Hastalarda daha önce varlığı bilinmeyen tüm aort yetmezlikleri anlamlı kabul edilmiştir. Ancak çocuklarda

fizyolojik triküspit, pulmoner ve mitral kapak yetmezlikleri sık görüldüğünden bu kapaklarda patolojik kabul edilen yetmezlikler anlamlı kabul edilmiştir. Mitral kapak için Doppler akım hızı 3 m/sn üzerinde ve pansistolik yetmezlikler, triküspid ve pulmoner kapaklar için ise 1. Derece ve üzerinde olan yetmezlikler anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların yatışları süresince birden çok EKO değerlendirmesi var ise patolojik bulguları olan EKO verileri dikkate alınmıştır.

3.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplararası farkların karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için gruplararası farkların karşılaştırılmasında verilerin dağılımına göre Student-t ya da Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin korelasyon analizinde verilerin dağılımına göre Spearman ya da Pearson korelasyon testleri uygulandı. Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile kardiyak tutulumu olan hastalarda D-dimer tanısal değeri hesaplandı. Kardiyak tutulumu olan hastalarda D-dimer eşik değerine göre sensitivite ve spesifisite oranları da analiz edildi. Univariate olarak Ki-kare testi ile Odds Ratio ve 95% CI (confidence interval-güven aralığı) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışma kriterlerine uygun toplam 64 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hastaların %53,1'i (n=34) kız, %46,9'u (n=30) ise erkek olup; ortalama yaşları $8\pm4,7$ yıl olarak saptanmıştır.

COVID-19 ilişkili kardiyak tutulum kabul edilen Grup 1'de 34 hasta, kardiyak tutulumu olmayan Grup 2'de ise 30 hasta belirlenmiştir. MIS-C tanısı alan 22 hasta, MIS-C tanısı almayan 42 hasta saptanmıştır.

Hastaların %31,3'ü (n=20) COVID-19 PCR pozitif, %68,7'si (n=44) ise COVID-19 PCR negatif ancak COVID-19 IgG antikoru pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	Hasta Sayısı (n, %)
Kız	34 (%53,1)
Erkek	30 (%46,9)
Yaş (Ortalama±Standart Sapma, Min.-Maks.)	$8\pm4,7$ (5 ay-17 yaş)
Kardiyak Tutulum	
Var	34 (%53,1)
Yok	30 (%46,9)
COVID-19 PCR Pozitif	20 (%31,3)
COVID-19 PCR Negatif, Antikor Pozitif	44 (%68,7)

4.2. Başvuru Semptomları

Başvuru semptomları sırasıyla; ateş %85,9 (n=55), ishal %29,7 (n=19), döküntü %26,6 (n=17), halsizlik %23,4 (n=15), öksürük %18,8 (n=12), solunum sıkıntısı %15,6 (n=10), baş ağrısı %14,1 (n=9), göğüs ağrısı %7,8 (n=5) olarak saptanmıştır (Tablo 2). En çok görülen başvuru semptomunun ateş olduğu görülmektedir.

Tablo 2. Hastaların başvuru semptomları

	Hasta Sayısı (n, %)
Ateş	55 (%85,9)
İshal	19 (%29,7)
Döküntü	17 (%26,6)
Halsizlik	15 (%23,4)
Öksürük	12 (%18,8)
Solunum Sıkıntısı	10 (%15,6)
Baş Ağrısı	9 (%14,1)
Göğüs Ağrısı	5 (%7,8)

4.3. Laboratuvar Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tam kan sayımı verileri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Hastaların tam kan sayımı verileri

	X±SS	Ortanca	(Min.-Maks.)
Hb (gr/dl)	11,15±1,9	11,20	7,2-15,6
Hct (%)	34,16±5,67	34,6	22,1-47,2
RBC (10 ⁶ /μL)	4,12±0,72	4,29	2,36-5,9
MCV (fL)	82,9±8,59	82,75	67,4-117,0
MCH (pg)	27,01±3,42	27,0	16,3-38,1
MCHC (gr/dl)	32,72±1,35	32,75	27,5-36,1
RDW (%)	15,16±3,29	14,45	11,9-36,6
PLT (10 ³ /μL)	281.734±177.012	230.500	14.000-884.000
MPV (fL)	8,42±1,84	8,25	0-12,7
WBC (10 ³ /μL)	10.545±6.614	8.845	1.400-28.700
ANS (10 ³ /μL)	7.241±5.431	5.890	300-23.200
Nötrofil (%)	65,11±18,33	69,05	14,9-95,8
ALS (10 ³ /μL)	2.224±1.831	1.500	0-8.100
Lenfosit (%)	22,9±12,65	22,1	2,4-49,4
Monosit (%)	9,96±7,9	8,8	1,2-50,6
Eozinofil (%)	1,62±3,08	0,5	0-21,7
Bazofil (%)	0,53±1,24	0,3	0-10,2

Hastaların ortalama CK düzeyleri 108,6±217,99 U/L, CK-MB düzeyleri 13,9±25,57 ng/mL, hsTroponinT düzeyleri 50,84±147,47 ng/L, Pro-BNP düzeyleri 2.368±5.998 pg/mL olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların kardiyak biyokimyasal verileri

	X±SS	Ortanca	(Min-Maks)
CK (U/L)	108,6±217,99	39,50	7-1.046
CK-MB (ng/mL)	13,9±25,57	2,83	0,44-125
hs-TroponinT (ng/L)	50,84±147,47	6	0-736
Pro-BNP (pg/mL)	2.368±5.998	208,9	10-29.248

Hastaların enflamatuvar verilerine bakıldığında; ortalama CRP düzeyleri 104,22±95,29 mg/L, ESR düzeyleri 64,75±30,53 mm/St, PCT düzeyleri 5,76±17,45 ng/mL, ferritin düzeyleri 909,57±3.178 ng/mL, fibrinojen düzeyleri 472,46±162,04 mg/dL, D-dimer düzeyleri 3,32±5,06 µg/mL olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların enflamatuvar laboratuvar verileri

	X±SS	Ortanca	(Min-Maks)
CRP (mg/L)	104,22±95,29	79,25	1-403
ESR (mm/St)	64,75±30,53	65	7-138
PCT (ng/mL)	5,76±17,45	0,86	0,02-96,9
Ferritin (ng/mL)	909,57±3.178	146,5	8,0-22.850
Fibrinojen (mg/dL)	472,46±162,04	483	102-900
D-dimer (µg/mL)	3,32±5,06	1,5	0,1-34,92

4.4. Elektrokardiyografi Bulguları

Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm hastaların EKG'lerinde QRS aksı yaşları için normal aralıkta saptanmıştır. ST-T değişikliği 3 (%4,7) hastada, ventrikül hipertrofi bulguları 2 hastada (%3,1), aritmi bulguları (supraventriküler taşikardi) 2 (%3,1) hastada saptanmıştır (Tablo 6).

Hastaların ortalama PR süresi 0,15 sn olarak saptanmıştır. Ancak hastalar kalp hızına göre normal, kısa ve uzamış PR süresi şeklinde sınıflandırılmıştır. Dört

hastada uzamış PR süresi, 60 hastada normal PR süresi saptanmıştır. Değerlendirilen hastaların minimum PR süresi 0,12 sn, maksimum PR süresi 0,22 sn olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Hastaların ortalama QRS süresi 0,07 sn olarak saptanmıştır. Değerlendirilen hastaların EKG'lerinde saptanan minimum QRS süresi 0,06 sn, maksimum QRS süresi 0,08 sn olarak saptanmıştır. Tüm hastaların QRS süreleri ve QRS aksları normal olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Hastaların ortalama QTc değeri 0,39 sn olarak saptanmıştır. Değerlendirilen hastaların EKG'lerinde saptanan minimum QTc değeri 0,37 sn, maksimum QTc değeri 0,48 sn olarak saptanmıştır. 61 hastada QTc değeri normal, 3 hastada ise QTc değeri uzun saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların EKG bulguları

	Hasta Sayısı (n, %)
ST-T Değişikliği	3 (%4,7)
Aritmi Bulguları	2 (%3,1)
Ventrikül Hipertrofi Bulguları	2 (%3,1)
QRS Aksında Sapma	0 (%0)
Geniş QRS	0 (%0)
Uzun PR süresi	4 (%6,2)
Uzun QTc değeri	3 (%4,7)

4.5. Ekokardiyografi Bulguları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar EKO ile değerlendirilmiş hastalardır. Hastaların 21 (%32,8)'inde kapak yetmezliği saptanmıştır. Bu hastaların 17'sinde mitral yetmezlik (MY) (9 hastada minimal MY, 8 hastada 1.derece MY), 4'ünde

ise triküspid yetmezlik (TY) görülmüştür. 2 hastada TY 1. derece, 2 hastada ise 2. derece TY saptanmıştır. Beş hastada (%7,8) perikardiyal effüzyon, 3 (%4,7) hastada koroner anevrizma, 1 (%1,6) hastada ise kardiyak vejetasyon saptanmıştır (Tablo 7). Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına bakıldığında; 2 hastada sistolik fonksiyonlarda bozulma olduğu görülmektedir. Yine başka 2 hastada da sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu olduğu görülmektedir. Sistolik fonksiyon bozukluğu olan 2 hastadan birinin EF değeri %35, diğerinin EF değeri ise %52 bulunmuştur. Tüm çalışma grubunun EF değerleri minimum %35 maksimum %81 olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların EKO bulguları

	Hasta Sayısı (n, %)
Kapak Yetmezliği (n=17 MY, n=4 TY)	21 (%32,8)
Perikardiyal Efüzyon	5 (%7,8)
Koroner anevrizma	3 (%4,7)
Kardiyak Vejetasyon	1 (%1,6)
Bozulmuş Sistolik Fonksiyon	2 (%3,2)
Bozulmuş Diastolik Fonksiyon	2 (%3,2)

4.6. Kardiyak Tutulum Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırması

Grup 1’de yer alan kardiyak tutulumu olan 34 hastadan 16 (%47,1)’si kız, 18 (%52,9)’i erkek, kardiyak tutulum olmayan Grup 2’de yer alan 30 hastanın ise 18 (%60)’i kız, 12 (%40)’si erkek olarak saptanmıştır. Grup 1’de yer alan hastaların ortalama yaşı 7,8 yıl, Grup 2’de yer alan hastaların ortalama yaşı 8,3 yıl olarak saptanmıştır. Kardiyak tutulum toplam 64 hastanın 34 (%53,1)’ünde saptanmıştır. Ateş, ishal ve döküntü semptomları her iki grupta da sık görülen semptomlardır.

Grup 1’de yer alan hastaların 28 (%82,3)’inde ateş, 14 (%41,1)’ünde halsizlik, 10 (%29,4)’unda döküntü, 9 (%26,5)’unda ishal, 7 (%20,5)’sinde öksürük, 7 (%20,5)’sinde solunum sıkıntısı, 6 (%17,6)’sında baş ağrısı, 4 (%11,8)’ünde ise göğüs ağrısı semptomları bulunmaktadır. Grup 2’de yer alan hastaların 27 (%90)’sinde ateş, 10 (%33,3)’unda ishal, 7 (%23,3)’sinde döküntü, 5 (%16,7)’inde öksürük, 3 (%10)’ünde solunum sıkıntısı, 3 (%10)’ünde baş ağrısı, 1 (%3,3)’inde halsizlik, 1 (%3,3)’inde ise göğüs ağrısı semptomları bulunmaktadır. Gruplar arasında yalnızca halsizlik yakınmasının kardiyak tutulumu olan hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,0001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda başvuru semptomlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=30)	p
Ateş			0,30
Var, n (%)	28 (%82,3)	27 (%90)	
Yok, n (%)	6 (%17,7)	3 (%10)	
Halsizlik			0,0001
Var, n (%)	14 (%41,1)	1 (%3,3)	
Yok, n (%)	20 (%58,9)	29 (%96,9)	
Döküntü			0,58
Var, n (%)	10 (%29,4)	7 (%23,3)	
Yok, n (%)	24 (%70,6)	23 (%76,7)	
İshal			0,54
Var, n (%)	9 (%26,5)	10 (%33,3)	
Yok, n (%)	25 (%73,5)	20 (%66,7)	
Öksürük			0,68
Var, n (%)	7 (%20,5)	5 (%16,7)	
Yok, n (%)	27 (%79,5)	25 (%83,3)	
Göğüs Ağrısı			0,21
Var, n (%)	4 (%11,8)	1 (%3,3)	
Yok, n (%)	30 (%88,2)	29 (%96,7)	
Baş Ağrısı			0,30
Var, n (%)	6 (%17,6)	3 (%10)	
Yok, n (%)	28 (%82,4)	27 (%90)	
Solunum Sıkıntısı			0,20
Var, n (%)	7 (%20,5)	3 (%10)	
Yok, n (%)	27 (%79,5)	27 (%90)	

Grup 1 ve 2 arasındaki tam kan sayımı verilerinin karşılaştırmaları tablo 9’da sunulmuştur. Her iki grup arasında tam kan sayımı verileri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=30)	p
Hb (gr/dl)	11,23±0,33	11,06±0,34	0,72
Hct (%)	34,39±1,01	33,9±1	0,73
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	4,16±0,11	4,08±0,14	0,65
MCV (fL)	82,26±1,19	83,64±1,86	0,52
MCH (pg)	27,05±0,46	26,96±0,75	0,90
MCHC (gr/dL)	32,83±0,28	32,6±0,17	0,47
RDW (%)	15,2±0,7	15,12±0,39	0,91
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	273.117±33.466	291.500±28.606	0,68
MPV (fL)	8,26±0,33	8,61±0,3	0,44
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	10.907±1.270	10.136±1.037	0,64
ANS ($10^3/\mu\text{L}$)	7.809±1.110	6.597±719	0,36
Nötrofil (%)	65,26±21,91	64,98±15,07	0,67
ALS ($10^3/\mu\text{L}$)	2.106±300	2.358±354	0,58
Lenfosit (%)	22,41±2,23	23,52±2,27	0,72
Monosit (%)	9,07±1,55	10,97±1,15	0,34
Eozinofil (%)	1,96±0,67	1,23±0,3	0,35
Bazofil (%)	0,68±0,29	0,37±0,03	0,32

Ortalama CK ve CK-MB değerleri sırasıyla Grup 1’de yer alan hastalarda 158,9±52,81 U/L, 14,09±4,57 ng/mL, Grup 2’de yer alan hastalarda 37,05±6,45 U/L ve 13,8±5,98 ng/mL ölçülmüştür. Grup 1’de yer alan hastalarda CK değeri belirgin yüksek bulunmuş olup her iki grup arasında CK değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,03$). Grupların CK-MB değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,97$). Ortalama hs-TroponinT seviyeleri Grup 1’de (132,4±48,6 ng/L) yer alan hastalarda Grup 2’de (12,8±3,9

ng/L) yer alan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,023$) (Tablo 10).

Grup 1’de yer alan hastalarda ortalama Pro-BNP düzeyleri 3.865 ± 1.474 pg/mL Grup 2’de yer alan hastalarda ise $442,03\pm245,94$ pg/mL olarak saptanmış olup Grup 1’de belirgin olarak daha yüksek görülmüştür. Her iki grup arasındaki Pro-BNP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$) (Tablo 10).

Kardiyak tutulumu olan hastalarda Pro-BNP için ROC analizi yöntemi ile ‘cut-off’ değeri bakılmıştır. Pro-BNP için 205 pg/mL üzerindeki değerlerin %67 duyarlılık, %67 özgüllük ile kardiyak tutulumu işaret ettiği görülmüştür.

Tablo 10. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda kardiyak biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=30)	p
CK (U/L)	158,9 $\pm$ 52,81	37,05 $\pm$ 6,45	0,03
CK-MB (ng/mL)	14,09 $\pm$ 4,57	13,8 $\pm$ 5,98	0,97
hsTroponinT (ng/L)	132,4 $\pm$ 48,6	12,8 $\pm$ 3,9	0,023
Pro-BNP (pg/mL)	3.865 $\pm$ 1.474	442,03 $\pm$ 245,94	0,03

Grup 1 ve Grup 2’de yer alan hastaların akut faz reaktanları ve diğer enflamatuvar belirteçleri karşılaştırıldığında; ortalama CRP değerleri Grup 1’de yer alan hastalarda $102,95\pm18,04$ mg/L, Grup 2’de yer alan hastalarda $105,77\pm15,79$ mg/L ölçülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,90$). Ortalama ESR değerleri Grup 1’de yer alan hastalarda $60,96\pm5,68$ mm/St, Grup 2’de yer alan hastalarda $69,6\pm6,9$ mm/St olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,33$). Ortalama PCT değerleri

Grup 1’de yer alan hastalarda $9,1\pm4,9$ ng/mL, Grup 2’de yer alan hastalarda $0,99\pm0,47$ ng/mL olarak saptanmıştır. Grup 1’de Grup 2 hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,11$). Ortalama ferritin değerleri Grup 1’de yer alan hastalarda $468,4\pm149,1$ ng/mL, Grup 2’de yer alan hastalarda $1.418\pm897,5$ ng/mL olarak saptanmıştır. Grup 1’de yer alan hastalarda Grup 2’de yer alan hastalara göre daha düşük olarak görülmüştür ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,30$). Ortalama fibrinojen değerleri Grup 1’de yer alan hastalarda $461,3\pm28,1$ mg/dL, Grup 2’de yer alan hastalarda $483,5\pm32,2$ mg/dL olarak saptanmıştır ($p=0,60$). Ortalama D-dimer değerleri Grup 1’de yer alan hastalarda $4,65\pm1,17$ µg/mL, Grup 2’de yer alan hastalarda $1,95\pm0,46$ µg/mL olarak saptanmıştır. Grup 1’de yer alan hastalarda Grup 2 hastalara göre belirgin yüksek olarak görülmüştür ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (**$p=0,039$**) (Tablo 11).

Tablo 11. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda enflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=30)	p
CRP (mg/L)	$102,95\pm18,04$	$105,77\pm15,79$	0,90
ESR (mm/St)	$60,96\pm5,68$	$69,6\pm6,9$	0,33
PCT (ng/mL)	$9,1\pm4,9$	$0,99\pm0,47$	0,11
Ferritin (ng/mL)	$468,4\pm149,1$	$1.418\pm897,5$	0,30
Fibrinojen (mg/dL)	$461,3\pm28,1$	$483,5\pm32,2$	0,60
D-dimer (µg/mL)	$4,65\pm1,17$	$1,95\pm0,46$	0,039

Kardiyak metabolizma ile ilişkisi olmayan ve kardiyak tutulum ile korelasyon gösteren tek laboratuvar parametresi D-dimer olarak görülmüştür. Kardiyak tutulumu olan hastalarda D-dimer için ROC analizi yöntemiyle ‘cut-off’

değer bakılmıştır. D-dimer için 1,49 µg/mL üzerindeki değerlerin %70 duyarlılık, %69 özgüllük ile kardiyak tutulumu işaret ettiği görülmektedir. D-dimer değeri 1,49 µg/mL üzerinde olan hastalarda kardiyak tutulum görülme riski 1.8 kat arttığı görülmektedir (**p=0,012**).

Grup 1 ve 2’de yer alan hastaların EKG ve EKO bulguları karşılaştırıldı. Grup 1’de yer alan hastaların PR süresi ortalama 0,16 sn (0,12-0,22 sn), Grup 2’de yer alan hastaların PR süresi ortalama 0,13 sn (0,08-0,16 sn) olarak saptanmıştır. PR süresi Grup 1’de yer alan 4 hastada yaşa ve kalp hızına göre yüksek saptanmıştır. PR süreleri Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklı saptanmıştır (**p=0,0001**) (Tablo 12).

Grup 1’de yer alan hastaların QTc değerleri ortalama 0,41 sn (0,39-0,48 sn), Grup 2’de yer alan hastaların QTc değerleri ortalama 0,39 sn (0,36-0,43 sn) saptanmıştır (Tablo 12). Grup 1’de yer alan 3 (%8,8) hastada QTc değeri yaşa göre normalden uzun olarak bulunmuştur. QTc değerleri Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklı saptanmıştır (**p=0,0001**). Grup 1 ve 2’de bulunan kalan tüm hastaların QTc değeri yaşa göre normal aralıkta saptanmıştır (Tablo 12).

Grup 1’de yer alan hastaların QRS süreleri ortalama 0,07 sn (0,06-0,08 sn), Grup 2’de yer alan hastaların QRS süreleri ortalama 0,07 sn (0,06-0,08 sn) saptanmıştır (Tablo 12). Tüm hastaların QRS süreleri yaşa göre normal olarak saptanmıştır.

Grup 1’de yer alan 34 hastanın 3 (%8,8)’ünde patolojik ST-T değişikliği, 2 (%5,9)’sinde ventrikül hipertrofi bulguları, 2 (%5,9)’sinde aritmi bulguları

saptanmıştır. Grup 2’de yer alan hastalarda patolojik EKG değişikliği saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda EKG bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=30)	p
Ortalama PR süresi, (sn)	0,16±0,03	0,13±0,02	0,0001
Uzun PR, n (%)	4 (%11,7)	0 (%0)	0,11
Ortalama QTc süresi, (sn)	0,41±0,03	0,39±0,02	0,0001
Uzun QTc, n (%)	3 (%8,8)	0 (%0)	0,24
Ortalama QRS süresi, (sn)	0,07±0,001	0,07±0,01	0,47
ST-T değişikliği, n (%)	3 (%8,8)	0 (%0)	0,24
Ventrikül hipertrofi bulguları, n (%)	2 (%5,9)	0 (%0)	0,49
Aritmi bulguları, n (%)	2 (%5,9)	0 (%0)	0,49

Grup 1’de yer alan hastaların ortalama EF değerleri ortalama %66,8 (%35-%72); Grup 2’de yer alan hastaların ise ortalama %71,03 (%65-%81) olarak saptanmıştır (Tablo 13). Grup 1’de yer alan 2 hastanın EF değeri normalden düşük olarak bulunmuştur. Yine Grup 1’de yer alan başka 2 hastada sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Grup 1 ve 2’de yer alan kalan tüm hastaların EF değeri normal aralıkta saptanmıştır (Tablo 13).

Grup 1’de yer alan 34 hastadan 21 (%61,8)’inde patolojik kapak yetmezlikleri, 5 (%14,7)’inde perikardiyal effüzyon, 1 (%2,9)’inde kardiyak vejetasyon, 3 (%8,8)’ünde ise koroner anevrizma saptanmıştır. Grup 1’de yer alan hastalarda, Grup 2’de yer alan hastalara göre patolojik kapak yetmezlikleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (**p=0,0001**). Grup 2’de yer alan hastalarda patolojik EKO bulgusu saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Grup 1 (kardiyak tutulum var) ve Grup 2 (kardiyak tutulum yok) hastalarda EKO bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=30)	p
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	66,8±1,52	71,03±1,23	0,10
Bozulmuş Sistolik Fonk. n (%)	2 (%5,9)	0 (%0)	0,49
Normal Sistolik Fonk. n (%)	32 (%94,1)	30 (%100)	0,49
Bozulmuş Diastolik Fonk. n (%)	2 (%5,9)	0 (%0)	0,49
Normal Diastolik Fonk. n (%)	32 (%94,1)	30 (%100)	0,49
Kapak Yetmezlikleri, n (%)	21 (%61,8)	0 (%0)	0,0001
Perikardiyal Effüzyon, n (%)	5 (%14,7)	0 (%0)	0,055
Kardiyak Vejetasyon, n (%)	1 (%2,9)	0 (%0)	0,53
Koroner Anevrizma, n (%)	3 (%8,8)	0 (%0)	0,24

4.7. MIS-C Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Karşılaştırması

MIS-C, toplam 64 hastanın 22 (%34,3)'sinde saptanmıştır. MIS-C tanısı olan 22 hastadan 10 (%45,5)'u kız, 12 (%54,5)'si erkek olup; MIS-C tanısı olmayan 42 hastanın 24 (%57,2)'ü kız, 18 (%42,8)'i erkektir. MIS-C tanısı alan hastaların ortalama yaşı 7,1 yıl, MIS-C olmayanların ortalama yaşı 8,5 yıl olarak saptanmıştır. Hastalar arasında demografik veriler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). MIS-C tanısı alan 22 hastadan 18 (%81,8)'i aynı zamanda kardiyak tutulumu olan hastalardır. MIS-C tanısı olmayan 42 hastanın ise 16 (%38)'sının kardiyak tutulumu bulunmaktadır. Bu hastaların verileri ayrıca karşılaştırılmıştır.

MIS-C tanılı hastaların 20 (%91)'sinde ateş, 7 (%31,8)'sinde halsizlik, 11 (%50)'inde döküntü, 9 (%40,9)'unda ishal, 2 (%9)'sinde öksürük, 1 (%4,5)'inde solunum sıkıntısı, 6 (%27,2)'sında baş ağrısı, 3 (%13,6)'ünde ise göğüs ağrısı semptomları bulunmaktadır. MIS-C olmayan hastaların ise 35 (%83,3)'inde ateş, 10 (%23,8)'unda ishal, 6 (%14,3)'sında döküntü, 10 (%23,8)'unda öksürük, 9

(%21,4)'unda solunum sıkıntısı, 3 (%7,1)'ünde baş ağrısı, 8 (%19)'inde halsizlik, 2 (%4,8)'sinde ise göğüs ağrısı semptomları bulunmaktadır. MIS-C olan hastalarda döküntü ve baş ağrısı semptomları MIS-C olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (döküntü $p=0,002$, baş ağrısı $p=0,037$) (Tablo 14).

Tablo 14. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların başvuru semptomlarının karşılaştırılması

	MIS-C Olan (n=22)	MIS-C Olmayan (n=42)	p
Ateş			0,33
Var, n (%)	20 (%91)	35 (%83,3)	
Yok, n (%)	2 (%9)	7 (%16,7)	
Halsizlik			0,25
Var, n (%)	7 (%31,8)	8 (%19)	
Yok, n (%)	15 (%68,2)	34 (%81)	
Döküntü			0,002
Var, n (%)	11 (%50)	6 (%14,3)	
Yok, n (%)	11 (%50)	36 (%85,7)	
İshal			0,15
Var, n (%)	9 (%40,9)	10 (%23,8)	
Yok, n (%)	13 (%59,1)	32 (%76,2)	
Öksürük			0,13
Var, n (%)	2 (%9)	10 (%23,8)	
Yok, n (%)	20 (%91)	32 (%76,2)	
Göğüs Ağrısı			0,21
Var, n (%)	3 (%13,6)	2 (%4,8)	
Yok, n (%)	19 (%86,4)	40 (%95,2)	
Baş Ağrısı			0,037
Var, n (%)	6 (%27,2)	3 (%7,1)	
Yok, n (%)	16 (%72,8)	39 (%92,9)	
Solunum Sıkıntısı			0,074
Var, n (%)	1 (%4,5)	9 (%21,4)	
Yok, n (%)	21 (%95,5)	33 (%78,6)	

MIS-C olan ve olmayan hastaların tam kan sayımı parametreleri Tablo 15'te sunulmuştur. Beklendiği gibi MIS-C olan hastaların nötrofil sayısı ve yüzdesi MIS-C olmayanlara göre belirgin yüksek, lenfosit ve monosit yüzdesi ise MIS-C olmayanlara göre belirgin düşük olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların tam kan sayımı parametreleri

	MIS-C Olan (n=22)	MIS-C (n=42)	Olmayan p
Hb (gr/dl)	10,91±0,36	11,2±0,31	0,46
Hct (%)	33,4±1,08	34,5±0,92	0,46
RBC (10 ⁶ /μL)	4,13±0,12	4,12±0,12	0,93
MCV (fL)	80,54±1,35	84,15±1,44	0,11
MCH (pg)	26,51±0,59	27,27±0,57	0,40
MCHC (gr/dL)	32,88±0,37	32,64±0,16	0,51
RDW (%)	15,7±1,05	14,8±0,3	0,27
PLT (10 ³ /μL)	250.954±40.314	297.857±26.302	0,31
MPV (fL)	8,07±0,50	8,61±0,22	0,27
WBC (10 ³ /μL)	12.389±1.603	9.580±918,7	0,10
ANS (10 ³ /μL)	9.442±1.373	6.088±602,02	0,037
Nötrofil (%)	72,6±4,04	61,1±2,60	0,015
ALS (10 ³ /μL)	2.133±473,3	2.272±249,9	0,77
Lenfosit (%)	18,3±2,65	25,3±1,88	0,034
Monosit (%)	6,27±1,22	11,9±1,27	0,006
Eozinofil (%)	2,1±0,98	1,33±0,29	0,30
Bazofil (%)	0,80±0,45	0,39±0,03	0,36

MIS-C tanısı alan hastalarda ortalama CK ve CK-MB değerleri sırasıyla 203,05±72,7 U/L, 24,2±7,5 ng/mL, MIS-C olmayan hastalarda ise 41,8±7,4 ve 5,9±1,3 ng/mL saptanmıştır. MIS-C tanısı alan hastalarda CK ve CK-MB değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek görünmektedir (**p<0,05**). Yine benzer şekilde hs-Troponin T seviyeleri MIS-C olan hastalarda (157,9±58,6 ng/L), MIS-C olmayanlara göre (16,3±3,4 ng/L) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**p=0,028**). Pro-BNP düzeyleri de MIS-C olan hastalarda (5.240±1.907 pg/mL), olmayanlara (315,8±184,7 pg/mL) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**p=0,019**) (Tablo 16).

Tablo 16. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların kardiyak biyokimyasal parametreleri

	MIS-C Olan (n=22)	MIS-C (n=42)	Olmayan	p
CK (U/L)	203,05±72,7	41,8±7,4		0,04
CK-MB (ng/mL)	24,2±7,5	5,9±1,3		0,026
hsTroponinT (ng/L)	157,9±58,6	16,3±3,4		0,028
Pro-BNP (pg/mL)	5.240±1.907	315,8±184,7		0,019

MIS-C olan ve olmayan hastaların enflamatuvar belirteçlerine bakıldığında sırasıyla; ortalama CRP 111,8±21,6 mg/L, 100,03±14,6 mg/L ($p=0,64$), ortalama ESR 59,09±7,06 mm/St, 69,1±5,5 mm/St ($p=0,26$), ortalama PCT değerleri 13,6±7,1 ng/mL, 0,78±0,3 ng/mL ($p=0,09$), ortalama ferritin 1.715±1.133 ng/mL, 461,7±193,8 ng/mL ($p=0,28$), ortalama fibrinojen değerleri 466,4±30,9 mg/dL, 475,8±28,6 mg/dl ($p=0,83$), ortalama D-dimer değerleri 5,75±1,65 µg/mL, 1,98±0,31 µg/mL (**$p=0,036$**) olarak saptanmıştır. MIS-C tanısı almış olan hastalarda enflamatuvar parametrelerden yalnızca D-dimer istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (**$p=0,036$**) (Tablo 17).

Tablo 17. MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların enflamatuvar parametreleri

	MIS-C Olan (n=22)	MIS-C Olmayan (n=42)	p
CRP (mg/L)	111,8±21,6	100,03±14,6	0,64
ESR (mm/St)	59,09±7,06	69,1±5,5	0,26
PCT (ng/mL)	13,6±7,1	0,78±0,3	0,09
Ferritin (ng/mL)	1.715±1.133	461,7±193,8	0,28
Fibrinojen (mg/dL)	466,4±30,9	475,8±28,6	0,83
D-dimer (µg/mL)	5,75±1,65	1,98±0,31	0,036

MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların EKG verileri de karşılaştırıldı. Hem EKG'deki intervaller hem de patolojik EKG bulguları açısından kıyaslandı. MIS-C olan ve olmayan hastaların bu sırayla; ortalama PR süreleri 0,17 sn/0,13sn ($p=0,0001$), ortalama QTc süresi 0,40 sn/0,39 sn ($p=0,08$), ortalama QRS süresi 0,07 sn/0,07 ($p=0,73$) olarak saptanmıştır (Tablo 18).

MIS-C tanısı alan hastaların 3 (%13,6)'ünde uzun PR süresi, 2 (%9)'sinde uzun QTc, 1 (%4,5)'inde patolojik ST-T değişikliği, 1 (%4,5)'inde ventrikül hipertrofi bulguları, 2 (%9)'sinde aritmi bulguları saptanmıştır. MIS-C tanısı almayan hastaların ise 1 (%2,4)'inde uzun PR süresi, 1 (%2,4) uzun QTc, 2 (%4,8)'sinde patolojik ST-T değişikliği, 1 (%2,4)'inde ventrikül hipertrofi bulguları saptanmıştır. Tüm veriler Tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18. MIS-C tanısı alan ve almayan hastalarda EKG bulgularının karşılaştırılması

	MIS-C Olan (n=22)	MIS-C Olmayan (n=42)	p
Ortalama PR süresi, (sn)	0,17±0,03	0,13±0,02	0,0001
Uzun PR, n (%)	3 (%13,6)	1 (%2,4)	0,11
Ortalama QTc süresi, (sn)	0,40±0,006	0,39±0,004	0,08
Uzun QTc, n (%)	2 (%9)	1 (%2,4)	0,27
Ortalama QRS süresi, (sn)	0,07±0,002	0,07±0,001	0,73
ST-T değişikliği, n (%)	1 (%4,5)	2 (%4,8)	0,73
Ventrikül hipertrofi bulguları, n (%)	1 (%4,5)	1 (%2,4)	0,57
Aritmi bulguları, n (%)	2 (%9)	0 (%0)	0,11

MIS-C tanısı alan hastaların EF değerleri ortalama %64,1 (%35-70); MIS-C tanısı almayan hastaların ise ortalama %71,8 (%61-81) olarak saptanmıştır (Tablo 19). MIS-C tanısı alan 2 hastada EF değeri normalden düşük olarak bulunmuştur. Kalan tüm hastalarda EF değeri normal aralıkta saptanmıştır (Tablo 19). Her iki

grubun ortalama EF değerleri karşılaştırıldığında; MIS-C olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 19). MIS-C tanısı alan 22 hastadan 15 (%68,1)'inde patolojik kapak yetmezlikleri, 3 (%13,6)'ünde perikardiyal effüzyon, 1 (%4,5)'inde kardiyak vejetasyon, 2 (%9)'sinde koroner anevrizma saptanmıştır. MIS-C tanısı almayan 42 hastanın ise 6 (%14,2)'sında patolojik kapak yetmezlikleri, 2 (%4,8)'sinde perikardiyal effüzyon, 1 (%2,4)'inde koroner anevrizma saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında patolojik kapak yetmezlikleri MIS-C tanısı alan grupta istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19. MIS-C tanısı alan ve almayan hastalarda EKO bulgularının karşılaştırılması

	MIS-C Olan (n=22)	MIS-C Olmayan (n=42)	<i>p</i>
Ejeksiyon Fraksiyonu, (%)	64,1±1,68	71,8±0,94	0,0001
Bozulmuş Sistolik Fonk. <i>n</i> (%)	2 (%9)	0 (%0)	0,11
Bozulmuş Diastolik Fonk. <i>n</i> (%)	2 (%9)	0 (%0)	0,11
Kapak Yetmezlikleri, <i>n</i> (%)	15 (%68,1)	6 (%14,2)	0,001
Perikardiyal Effüzyon, <i>n</i> (%)	3 (%13,6)	2 (%4,8)	0,32
Kardiyak Vejetasyon, <i>n</i> (%)	1 (%4,5)	0 (%0)	0,34
Koroner Anevrizma, <i>n</i> (%)	2 (%9)	1 (%2,4)	0,27

4.8. MIS-C Olan ve Olmayan Hastaların Kardiyak Tutulumun Varlığına Göre Değerlendirilmesi

MIS-C tanısı olan 22 hastadan 18 (%81,8)'inde COVID-19 ilişkili kardiyak tutulumu saptanmış, 4 (%18,2)'ünde ise kardiyak tutulum saptanmamıştır. MIS-C tanısı almayan 42 hastadan 16 (%38,1)'sında kardiyak tutulum saptanmış, 26 (%61,9)'sında kardiyak tutulum saptanmamıştır.

Oluşturulan 4 ayrı grubun laboratuvar değerleri, EKG ve EKO bulguları birbiri arasında karşılaştırıldı. MIS-C'nin kardiyak tutulumu olan grupta, olmayan gruba göre yalnızca hs-TroponinT değerleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,02$). MIS-C'nin kardiyak tutulumu olan grupta, MIS-C olmayıp kardiyak tutulumu olan gruba göre hs-TroponinT ($p=0,02$) ve Pro-BNP ($p=0,01$) değerleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. MIS-C olmayıp kardiyak tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. MIS-C olup kardiyak tutulumu olan grupta, MIS-C olmayıp kardiyak tutulumu olmayan gruba göre yalnızca CK ($p=0,034$) değeri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Tüm veriler Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. MIS-C, kardiyak tutulum ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

	MIS-C olan (n=22)		MIS-C olmayan (n=42)		Sırasıyla p1/p2/p3/p4
	Kardiyak Tutulum Var (n=18)	Kardiyak Tutulum Yok (n=4)	Kardiyak Tutulum Var (n=16)	Kardiyak Tutulum Yok (n=26)	
CK (U/L)	237,9±90,4	74,5±20,6	50,6±15,4	35,7±6,8	0,37/0,06/0,33/ 0,034
CK-MB (ng/mL)	21,4±7,1	36,8±29,4	4,74±2,6	6,5±1,4	0,44/0,10/0,51/0,37
hsTroponinT (ng/L)	148,1±56,1	4,5±2,6	7,5±3,3	5,1±2,1	0,02/0,02/0,53/0,90
Pro-BNP (pg/mL)	6.413±2.302	550±149,4	115,3±29,3	427,2±286,4	0,22/ 0,01 /0,42/0,84
CRP (mg/L)	119,6±25,2	76,6±35,6	91,2±26,8	105,2±17,4	0,45/0,44/0,65/0,53
ESR (mm/St)	62,1±8,31	46,2±10,6	62,8±8,4	72,2±7,2	0,39/0,95/0,43/0,12
PCT (ng/mL)	15,5±8,2	1,7±0,4	0,3±0,1	0,99±0,47	0,51/0,09/0,34/0,58
Ferritin (ng/mL)	654,1±252,9	7.730±7.560	221,1±67,2	582,1±287,7	0,44/0,11/0,38/0,44
Fibrinojen (mg/dL)	477±35,4	421,7±64,7	432,6±50,2	494,1±34,8	0,49/0,46/0,33/0,44
D-dimer (µg/mL)	6,3±1,9	3,1±2,5	2,8±0,5	1,58±0,36	0,46/0,15/0,06/0,57

p1: MIS-C kardiyak tutulumu olan – MIS-C kardiyak tutulumu olmayan

p2: MIS-C kardiyak tutulumu olan – MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olan

p3: MIS-C olmayan kardiyak tutulum olan – MIS-C olmayan kardiyak tutulum olmayan

p4: MIS-C olan kardiyak tutulum olmayan – MIS-C olmayan kardiyak tutulum olmayan

MIS-C'nin kardiyak tutulumu olan grupta, MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olan gruba göre ortalama PR süreleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (**p=0,002**). MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olan grupta, MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olmayan gruba göre ortalama QTc süreleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (**p=0,008**). Tüm veriler Tablo 21'de sunulmuştur.

Tablo 21. MIS-C, kardiyak tutulum ve EKG bulguları ilişkisi

	MIS-C olan (n =22)		MIS-C olmayan (n =42)		Sırasıyla p1/p2/p3/p4
	Kardiyak Tutulum Var (n =18)	Kardiyak Tutulum Yok (n =4)	Kardiyak Tutulum Var (n =16)	Kardiyak Tutulum Yok (n =26)	
Ortalama PR süresi, (sn)	0,17±0,006	0,15±0,02	0,14±0,008	0,13±0,004	0,13/0,002/0,28/0,40
Ortalama QRS süresi, (sn)	0,07±0,002	0,06±0,005	0,07±0,002	0,07±0,002	0,20/0,66/0,75/0,43
Ortalama QTc süresi, (sn)	0,39±0,007	0,38±0,009	0,42±0,008	0,38±0,003	0,63/0,83/0,008/0,12
Uzun QTc, (sn)	2 (%11,1)	0 (%0)	1 (%6,25)	0 (%0)	0,66/0,57/0,38/-
Uzun PR, n (%)	3 (%16,7)	0 (%0)	1 (%6,25)	0 (%0)	0,53/0,60/0,38/-
ST-T değişikliği, n (%)	1 (%5,5)	0 (%0)	2 (%12,5)	0 (%0)	0,81/0,58/0,14/-
Ventrikül hipertrofi bulguları, n (%)	1 (%5,5)	0 (%0)	1 (%6,25)	0 (%0)	0,81/0,71/0,38/-
Aritmi bulguları, n (%)	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,66/0,49/- /-

p1: MIS-C kardiyak tutulumu olan – MIS-C kardiyak tutulumu olmayan

p2: MIS-C kardiyak tutulumu olan – MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olan

p3: MIS-C olmayan kardiyak tutulum olan – MIS-C olmayan kardiyak tutulum olmayan

p4: MIS-C olan kardiyak tutulum olmayan – MIS-C olmayan kardiyak tutulum olmayan

MIS-C'nin kardiyak tutulumu olan grupta, MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olan gruba göre ortalama EF ölçümleri istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır (**p=0,001**). MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olan grupta, MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olmayan gruba göre patolojik kapak yetmezlikleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (**p=0,002**). Tüm veriler Tablo 22'de sunulmuştur.

Tablo 22. MIS-C, kardiyak tutulum ve EKO bulguları ilişkisi

	MIS-C olan (n =22)		MIS-C olmayan (n =42)		Sırasıyla p1/p2/p3/p4
	Kardiyak Tutulum Var (n =18)	Kardiyak Tutulum Yok (n =4)	Kardiyak Tutulum Var (n =16)	Kardiyak Tutulum Yok (n =26)	
Ejeksiyon Fraksiyonu, (%)	63,3±1,99	67,5±1,65	72,8±1,46	71,2±1,22	0,35/ 0,001 /0,41/0,26
Bozulmuş Sistolik Fonk. n (%)	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,66/0,48/-/-
Bozulmuş Diastolik Fonk. n (%)	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,66/0,48/-/-
Kapak Yetmezlikleri, n (%)	15 (%83,3)	0 (%0)	6 (%37,5)	0 (%0)	0,091/0,07/ 0,002 -
Perikardiyal Effüzyon, n (%)	3 (%16,7)	0 (%0)	2 (%12,5)	0 (%0)	0,74/0,61/0,14/-
Kardiyak Vejetasyon, n (%)	1 (%5,5)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,81/0,54/-/-
Koroner Değişiklik, n (%)	2 (%11,1)	0 (%0)	1 (%6,25)	0 (%0)	0,66/0,57/0,38/-

p1: MIS-C kardiyak tutulumu olan – MIS-C kardiyak tutulumu olmayan

p2: MIS-C kardiyak tutulumu olan – MIS-C olmayan kardiyak tutulumu olan

p3: MIS-C olmayan kardiyak tutulum olan – MIS-C olmayan kardiyak tutulum olmayan

p4: MIS-C olan kardiyak tutulum olmayan – MIS-C olmayan kardiyak tutulum olmayan

5. TARTIŞMA

Çocuklarda COVID-19 hastalığında kardiyak etkilenmeler en sık mortalite nedenlerinden bir tanesidir (4). Hastalığın kardiyak etkilerine bağlı olarak kardiyak fonksiyonlarda bozulmalar, kalp yetmezliği, kapak yetmezlikleri, malign aritmiler gibi ciddi komplikasyonlar gözlenebilmektedir (3, 4). Bu nedenle hastalıkta kardiyak etkilenmeleri erken tanımak önem kazanmaktadır. Erken tanı, tedavi yaklaşımlarını değiştirerek hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalığının çocuklarda kalp üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçladık. Bununla birlikte kardiyak tutulum ile ilişkili olabilecek klinik semptomları ve laboratuvar verilerini ortaya koymayı ve bunların kardiyak tutulumun şiddeti ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Asemptomatik ya da hafif semptomatik ayaktan hastalar laboratuvar incelemeleri ve kardiyak değerlendirme yapılmadığından çalışmaya bu hastalar dahil edilmemiştir. Dolayısı ile çalışmada değerlendirilen tüm hastalar hastaneye yatış gerektiren semptomatik ve ağır hastalar olmuştur. Bu kapsamda 64 çocuk hastanın verileri değerlendirilmiştir.

5.1. Demografik Veriler

Çalışmamızdaki 64 hastanın ortalama yaşı $8\pm4,7$ yıl, hastaların %53,1 ($n=34$)'i kız, %46,9 ($n=30$)'u ise erkek olarak saptandı. Literatürde hasta gurubu çalışmamızdakine benzer olan iki çalışma görölmektedir. Bunlardan biri, Çevik ve ark. tarafından çocuk hastalarda COVID-19'un kardiyak etkilerinin araştırıldığı 2021 yılında yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada ortalama yaş 8,3 olarak bulunurken hastaların yüzde %47,1'i kız, %52,9'u erkek olarak görölmüşdür (16). Diğer i ise, Chao ve ark. tarafından COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan 46 çocuğun değ erlendirildiği 2020 yılında yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada ise ortalama yaş 13,1 yıl olarak bulunurken hastaların %67,4'ü erkek, %32,6'sının kız olduğu görölmüşdür (60). Bu çalışmalarda hastaneye yatan ağır klinikte semptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda erkek cinsiyetin baskın olduğu görölüyor. Bizim çalışmamızda ise aksine kız cinsiyet daha fazla görölmektedir. Ortalama yaşlar ise benzer görölmektedir.

5.2. Başvuru Semptomları

Çalışmamızdaki 64 hastada en sık görülen şikayetler sırası ile ateş (%85,9), ishal (%29,7), döküntü (%26,6), halsizlik (%23,4) olarak saptanmıştır. Literatürde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda görülen başvuru semptomları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (16, 60).

Çalışmamızda kardiyak tutulum saptanan (Grup 1) hastalarda, kardiyak tutulum saptanmayan (Grup 2) hastalara göre başvuru şikayeti olarak halsizlik anlamlı yüksek saptandı. Diğer başvuru semptomlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. MIS-C tanısı alan grupta, almayan gruba göre döküntü ve baş ağrısı semptomları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İshal, ateş, öksürük gibi diğer sık görülen semptomlarda anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde hasta grubu çalışmamızdakine benzer iki çalışma görülmektedir. Bunlardan biri, Reiff ve ark. tarafından MIS-C tanısı alan ve almayan hastaların incelendiği 2021 yılında yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada çalışmamıza benzer şekilde en sık görülen semptom ateş olarak saptanmıştır. Ancak öksürük, ishal, bulantı-kusma, karın ağrısı, döküntü gibi semptomlar MIS-C tanısı alan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır (99). Diğeri ise, Özşürekçi ve ark. tarafından MIS-C tanısı alan ve kritik COVID-19 hastalığı olan 52 çocuk hastanın incelendiği 2021 yılında yapılmış bir çalışmadır (99). Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak gruplarda en sık görülen semptom ateş olarak saptanmıştır. Ancak döküntü, bilateral konjunktivit, göğüs ağrısı, periferel ekstremitte ödemi, öksürük, karın ağrısı, kusma, miyalji gibi semptomlar MIS-C tanısı alan grupta istatistik olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (100).

Çalışmamızda da MIS-C tanısı olan hastalarda döküntü semptomunun daha sık olduğu görülmektedir. Ancak öksürük, ishal gibi semptomlarda anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızda ayrıca semptomlar ile kardiyak tutulum ilişkisine baktığımızda kardiyak tutulumu olan hastalarda halsizlik şikayetinin istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğunu saptadık.

5.3. Tam Kan Sayımı Parametreleri

Çocuklarda COVID-19 hastalığına bağlı olarak tam kan sayımı parametrelerinde bazı etkilenmeler görülebilmektedir. Laboratuvar bulguları hastalığa spesifik olmamakla birlikte erken dönemde normal veya azalmış lökosit sayıları, azalmış lenfosit düzeyi ve hafif trombositopeni görülebilmektedir (21). Hastalığın çocuklarda en ağır komplikasyonu olan MIS-C’de ise nötrofil sayısında artış ve lenfopeni görülmektedir (21, 46).

Çalışmamızda MIS-C tanısı almış olan grupta nötrofil sayısı ve yüzdesi anlamlı yüksek, lenfosit ve monosit yüzdesi ise anlamlı düşük bulundu. Literatürdeki benzer çalışmalara baktığımızda; Feldstein ve ark. tarafından MIS-C tanısı alan ve almayan çocuk hastalar karşılaştırıldığında; MIS-C tanısı alan grupta nötrofil sayısının yüksek, lenfosit ve trombosit sayısının ise düşük olduğu görülmüştür (100). Diğer bir çalışmada ise Abrams ve ark. tarafından sadece MIS-C tanısı alan çocuklar değerlendirilmiş ve yoğun bakım yatışı gerektiren MIS-C tanılı hastalarda, gerektirmeyen gruba göre trombosit ve lenfosit sayıları istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (101). Consiglio ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise; COVID-19 hastalığı geçiren tüm çocuklar ile geçirmeyen çocuklar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada COVID-19 hastalığı geçiren çocuklarda trombosit sayısının istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada MIS-C tanısı alan grupta almayan gruba göre nötrofil sayısı anlamlı yüksek, lenfosit sayısı ise anlamlı düşük saptanmıştır (102). Özşürekçi ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise MIS-C olan hastalarda olmayan hastalara göre yalnızca beyaz küre sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur (99). Literatürde

sunulan bir çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızın verileri de COVID-19 enfeksiyonunun semptomatik ve/veya ağır klinik tablolarda geçirilmesi ile nötrofil yüksekliği, lenfosit ve monosit düşüklüğü gibi hematolojik değişikliklerin korelasyon gösterdiğini desteklemektedir.

5.4. Enflamatuvar Parametreler

Koronavirüs enfeksiyonu geçiren bazı çocuklarda sitokinlerin kontrolsüz salınımı sonucu sitokin fırtınası oluşmaktadır. Oluşan sitokin fırtınası şiddetli enflamasyona yol açmaktadır. COVID-19 nedeniyle ortaya çıkan şiddetli enflamasyon sonucunda D-dimer, CRP, ESR, PCT, fibrinojen, ferritin gibi enflamatuvar parametrelerde yükseklik ortaya çıktığı gösterilmiştir (17, 70, 103, 104).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar semptomatik ve ağır klinik seyir göstermiş hastalar olduğundan hasta grubunda genel olarak enflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğu görülmektedir. Ancak enflamatuvar belirteçlerin kardiyak tutulum ile ilişkisi değerlendirildiğinde; CRP, ESR, PCT, fibrinojen, ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı sadece D-dimer düzeyinin kardiyak tutulumu olan hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir. Yine MIS-C tanısı alan ve almayanlar karşılaştırıldığında yalnızca D-dimer düzeyi MIS-C tanısı olan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak D-dimerin direkt kardiyak fonksiyon ile ilgili bir parametre olmadığını dikkate almak gerekir. MIS-C tanısı almış hastaların önemli bir kısmının kardiyak tutulumu olduğunu düşünürsek D-dimer yüksekliğinin kardiyak tutulumu yansıtmaktan

ziyade enflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu düşünmek daha doğru olur. Çalışmamızda MIS-C tanılı olup kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında D-dimer seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmaması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Barman ve ark. tarafından erişkin hastalarda yapılan çalışmada ağır semptomları olan hastalarda hafif hastalık grubundaki hastalara göre CRP, PCT, D-dimer değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur (105). Feldstein ve ark. tarafından yapılan çalışmada MIS-C tanısı alan grupta, MIS-C tanısı almayan gruba göre CRP seviyeleri anlamlı yüksek görülmüştür (100). Reiff ve ark. tarafından yapılan çalışmada MIS-C tanısı olan grupta, MIS-C tanısı olmayan gruba göre CRP, ESR, PCT, D-dimer değerleri anlamlı yüksek görülmüştür. Ancak fibrinojen ve ferritin değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir (106). Abrams ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakım yatışı gerektiren grupta, gerektirmeyen gruba göre D-dimer, CRP, ferritin değerleri anlamlı yüksek görülmüştür (101). Consiglio ve ark. tarafından yapılan çalışmada MIS-C tanısı alan çocuklarda almayan çocuklara göre ferritin anlamlı yüksek bulunmuştur (102). Özşürekçi ve ark. tarafından yapılan çalışmada MIS-C tanısı alan grupta, almayan gruba göre CRP, D-dimer, ferritin değerleri anlamlı yüksek görülmüştür (99). Wang ve ark. tarafından COVID-19 hastalığının klinik ağırlığı ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ciddi hastalık grubundaki hastalarda, hafif hastalık grubundaki hastalara göre D-dimer, PCT, CRP, ferritin değerleri istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (107). Bu şekilde literatürde sunulmuş birçok çalışma farklı oranlarda ve farklı çeşitlilikte de olsa hastalığın şiddeti ile enflamatuvar belirteçlerin korele olduğunu göstermektedir. Ancak biz

çalışmamızda sadece D-dimer düzeylerinin MIS-C tanılı hastalarda anlamlı yüksek olduğunu gösterdik. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptamadık. Bu fark, çalışmalara dahil edilen hastaların çeşitliliği, yatış endikasyonlarının merkezler arasında farklılık göstermesi gibi nedenlerle ortaya çıkmış olabilir.

5.5. Kardiyak Biyokimyasal Parametreler

COVID-19 enfeksiyonunun kardiyak etkileri hastalığın başlangıcından itibaren bilinmektedir. Artan hasta sayısı ve tıbbi deneyimler ile birlikte kardiyak etkilenmeler detaylı bir şekilde tanımlanmış ve hasta yönetimindeki önemli yerini almıştır (16, 81, 82, 87). Hastalığın endokard, miyokard, perikard hasarı ve koroner arter tutulumu yapabildiği bilinmektedir (47, 104). Bu etkilenmelerin laboratuvar verileri ile saptanması miyokard hasarı varsa mümkündür. Hastalıkta genellikle şiddetli enflamasyon ile birlikte ortaya çıkan miyokard hasarı CK-MB, hsTroponinT, Pro-BNP gibi biyobelirteçlerin yükselmesine sebep olmaktadır (82, 86, 99, 104).

Beklendiği gibi çalışmamızda kardiyak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre CK, hsTroponinT, Pro-BNP değerleri anlamlı yüksek bulundu. Hastalar MIS-C olan ve olmayanlar şeklinde kıyaslandığında CK, CK-MB, hsTroponinT, Pro-BNP değerleri MIS-C olan grupta anlamlı yüksek bulundu. Ancak MIS-C tanısı ile birlikte kardiyak tutulumu olan hastalar ile MIS-C olmadığı halde kardiyak tutulumu olan hastalar arasında direkt miyokard hasarını gösteren sadece hsTroponinT değerleri anlamlı farklı (MIS-C + kardiyak tutulum olanlarda daha yüksek) saptandı. Bu farkın görülmesi kardiyak tutulumun olduğu bu iki grup

arasında MIS-C tanısı olan grupta kardiyak hasarın daha ağır olması ile açıklanabilir. Ayrıca farklı gruplar arasında CK, CK-MB, Pro BNP değerleri de kardiyak tutulumun varlığını desteklediği halde en duyarlı belirtecin hsTroponinT olduğunu düşündürmektedir. Çünkü kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında total CK değeri farklı bulunduğu halde CK-MB düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Çoğu laboratuvarında olduğu gibi hastanemizin biyokimya laboratuvarında da CK-MB aktivite çalışılmaktadır ve birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu da CK-MB değerinin güvenilirliğini etkilemektedir. Yine kardiyak tutulumu olan hastalar arasında beraberinde MIS-C olan hastaların hsTroponinT ile birlikte Pro-BNP değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu veri de yine MIS-C olan hastalarda kardiyak tutulum varsa kardiyak hasarın izole kardiyak etkilenmeleri olan hastalardan daha ağır olduğunu düşündürmektedir.

Kardiyak biyobelirteçler ile elde ettiğimiz sonuçlar literatürde bir çok çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (23, 87, 99, 101, 106, 108). Ancak kardiyak tutulumun MIS-C tanısı ile birlikte olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığı bir veriye rastlamadık. Çalışmamızın sonuçları MIS-C ile birlikte olan kardiyak hasarın daha ağır olduğunu düşündürmektedir.

5.6. EKG Bulguları

Çalışmamızdaki hastalarda saptanan patolojik EKG bulguları; 3 hastada ST-T değişikliği, 2 hastada ventrikül hipertrofi bulguları, 2 hastada supraventriküler taşikardi, 4 hastada PR süresinde uzama, 3 hastada QTc süresinde uzama şeklindedir. Kardiyak tutulum olan hasta grubunda, kardiyak tutulum olmayanlara

göre ortalama PR süresi ve ortalama QTc değerleri istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu. Ancak sadece 4 hastanın PR süresi yaşı ve kalp hızı için yüksek (1. Derece AV blok) ve sadece 3 hastanın QTc değerleri normalin üzerinde saptanmıştır. Bu 7 hastanın tamamı kardiyak tutulum olan gruptandır. PR süresi uzun olan 4 hastadan ikisinin hsTroponinT düzeylerinin yüksek olduğu, hiçbirisinin ise patolojik EKO bulguları olmadığı görülmektedir. QTc süresi uzun 3 hastanın yine ikisinde hsTroponinT yüksekliği olduğu ve üç hastanın da EKO bulgularının normal olduğu görülmektedir. Supraventriküler taşikardisi olan iki hastanın hsTroponinT seviyeleri yüksek saptanmış, patolojik EKO bulgusu saptanmamıştır. ST-T değişikliği saptanan iki hastanın birinde hsTroponinT seviyesi yüksek saptanmış diğerinde ise hsTroponinT seviyesi normal olup EKO da perikardiyal efüzyon saptanmıştır. EKG’de sol ventrikül hipertrofi bulgusu saptanan iki hastanın hsTroponinT seviyelerinin de yüksek olduğu, EKO bulgularının normal olduğu görülmüştür. EKG’de görülen sol ventrikül hipertrofi bulgularını açıklayacak bir patoloji saptanamamıştır. Saptanan tüm patolojik EKG değişiklikleri kardiyak tutulumu olan hasta grubunda görülmektedir. Bu veriler EKG değişikliklerinin kardiyak tutulum ile doğrudan ilişkisi olduğunu göstermektedir. Üstelik özellikle uzamış PR süresi ve QTc süresi gibi interval değişikliklerinin miyokard hasarı olmaksızın görülebildiği anlaşılmaktadır.

Literatürde birçok çalışma COVID-19 enfeksiyonu ile EKG değişikliklerinin ilişkisi olduğunu desteklemektedir. Cheung ve ark. COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuk hastalarda ST-T değişikliğini hastaların yarısından fazlasında saptamışlardır (109). Çevik ve ark. COVID-19 enfeksiyonundan

etkilenmiş çocukların PR ve QTc sürelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı uzun olduğunu saptamışlardır (16). Cantarutti ve ark. 294 COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuk hastadan 46'sı MIS-C tanısı almış; MIS-C tanısı alan hastaların 8'inde uzun QTc saptamıştır (4). Bu çalışmaların yanında Barman ve ark. kardiyak tutulum olan ve olmayan çocuk hastaların PR süreleri, QTc süreleri açısından anlamlı fark saptamamışlardır (105). Bizim çalışmamız ise hastalardaki EKG değişikliklerinin kardiyak tutulum ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ayrıca bazı hastalarda kardiyak tutulumun tek bulgusu da olabileceğini göstermektedir.

5.7. EKO Bulguları

Çalışmamızdaki hastaların 21'inde patolojik kapak yetmezlikleri, 5'inde perikardiyal efüzyon, 3'ünde koroner anevrizma, 2'sinde sistolik fonksiyon bozukluğu, 2'sinde diastolik fonksiyon bozukluğu, 1'inde ise kardiyak vejetasyon saptandı. Patolojik kapak yetmezliklerinin mitral kapakta çok daha sık görüldüğü dikkati çekmektedir.

Beklendiği gibi tüm ekokardiyografik değişiklikler kardiyak tutulumu olan hastalardır. Bu hastalardan 3'ü izole ekokardiyografik bulgu ile kardiyak tutulum sınıfına dahil edilmiştir. Bir hasta mitral kapakta vejetasyon saptanarak enfektif endokardit tanısı almıştır. Bu hastanın altta yatan doğumsal kalp hastalığı ve predispozan faktörleri olmadığı halde COVID-19 enfeksiyonu, sepsis gibi gürültülü bir klinik tabloda seyretmiş ve yoğun bakıma yatırılmıştır. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amacı ile yapılan EKO'da mitral kapakta vejetasyon tesadüfen

saptanmıştır. Hastanın miyokard fonksiyonları ve kardiyak enzim değerleri normal saptanmıştır. Aynı hastanın 3 ayrı kan kültüründe *Stafilococcus Aureus* üremesi olmuştur. Altı hafta duyarlı antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra hasta iyileşmiş ve taburcu edilmiştir. Diğer 2 hastanın ise koroner arter anevrizması saptanmasına rağmen EKG bulguları normal, kardiyak enzimleri normal değerlendirilmiştir.

Ekokardiyografik bulguların MIS-C ile ilişkisi değerlendirildiğinde kapak yetmezliklerinin MIS-C olan hasta grubunda olmayanlara göre anlamlı derecede daha sık olduğu, ortalama EF değerlerinin ise MIS-C olan hasta grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmektedir. Ortalama EF değerleri MIS-C grubunda daha düşük saptansa da sadece 2 hastanın EF değerleri normalin altındadır. Sistolik fonksiyonları bozulmuş bu 2 hasta MIS-C tanısı alan ve kardiyak tutulumu da olan gruptadır. MIS-C tanısı ile birlikte kardiyak tutulumu olan hastalar ve MIS-C olmaksızın izole kardiyak tutulum olan hastaların EKO bulguları karşılaştırıldığında sadece ortalama EF değerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmektedir (Tablo 22, p2).

Cantarutti ve ark. çocuklarda yaptıkları çalışmalarda MIS-C olan grupta patolojik EKO bulgularını anlamlı yüksek bulmuşlardır. Değerlendirilen 294 hastanın 42 (%14)'sinde perikardiyal efüzyon, 27 (%9)'sinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, 16 (%5,4)'sında koroner anevrizma saptamışlardır (4). Belhadjer ve ark. tarafından MIS-C tanısı konmuş 35 çocuk hastada yapılan çalışmada 6 (%17) hastada koroner anevrizma saptanmıştır (110). Mitchell ve ark. 50 MIS-C tanısı alan çocuk hastayı değerlendirmişler ve 26 (%52)'sında koroner arterlerde patolojik değişiklikler olduğu saptanmıştır (47). Biz çalışmamızda

koroner arter dilatasyonunu çok daha düşük oranlarda saptadık. Ancak Mitchell ve ark. çalışmalarında; koroner parlaklık artışı gibi bulguları da anlamlı kabul ettikleri görülmektedir. Reiff ve ark. MIS-C tanısı alan 21 çocuk hastanın 5 (%23,8)'inde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, 7 (%33,3)'sinde koroner anevrizma saptamışlardır. Ancak MIS-C tanısı alan ve almayan arasında patolojik EKO bulguları benzer saptanmıştır (106). Çevik ve ark. 70 çocuk hastada yaptıkları çalışmada 5 (%7,1) hastada perikardiyal efüzyon, 20 (%28,5) hastada MY, 5 (%7,1) hastada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, 3 (%4,2) hastada koroner arterlerde dilatasyon saptamışlardır. Koroner dilatasyon saptanan 3 hasta aynı zamanda MIS-C tanısı almış olan grupta yer almaktaymış (16). Literatürde COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda farklı oranlarda ve birbirinden farklı patolojik EKO bulguları olduğu görülmektedir. Biz çalışmamızda kardiyak tutulumu olan hastalarda patolojik kapak yetmezliklerini diğer çalışmalara göre daha yüksek saptadık. Ayrıca çalışmamızın sonuçları patolojik kapak yetmezliklerinin doğrudan hastalığın kardiyak tutulumu ile ilgili olduğunu ancak EF değişikliklerinin daha çok enflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

COVID-19 enfeksiyonu geçiren semptomatik, komplikasyon gelişmiş veya ağır klinik semptomları olan çocuk hastalarda kardiyak tutulum hastaların yarısından çoğunda (%53,1) saptanmıştır. Biyokimyasal belirteçler arasında kardiyak tutulumu destekleyen en önemli biyobelirtecın hsTroponinT olduğu görölmektedir. Ancak kardiyak enzimleri normal bazı hastaların perikardiyal efüzyon, koroner arter anevrizması ve enfektif endokardit gibi oldukça ciddi kardiyak etkilenmeleri olduğu da görölmektedir. Çalışmamızda patolojik EKG bulgularının doğrudan kardiyak etkilenmeyi işaret ettiği görölmektedir. Özellikle uzamış PR ve QTc süreleri başka hiçbir bulgu olmaksızın kardiyak etkilenmeyi gösterebilmektedir. Dolayısı ile COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve hastaneye başvurmuş hastaların noninvaziv ve ucuz bir değerlendirme yöntemi olan EKG ile değerlendirilmeleri faydalı olabilir. Hastalar semptomatik ise kardiyak bir tutulumu işaret eden en güçlü biyobelirteç ise hsTroponinT düzeyleridir. Çalışma sonuçlarının gösterdiği bir diğerk önemli bulgu ise; kardiyak etkilenmelerin şiddeti enflamasyonun şiddeti ile yakından ilişkilidir. Dolayısı ile iyi bir öykü ve fizik muayene ile şüphelenilen tüm hastalarda ileri incelemelerin yapılması faydalı olur. Enflamatuvar belirteçleri yüksek saptanan hastaların ise kardiyak enzim düzeyleri, EKG ve EKO ile birlikte değerlendirilmeleri kardiyak tutulumun atlanmaması için tek yol gibi görünmektedir. Bu değerlendirmeleri yapmanın gerekliliği ise; ateş, halsizlik, döküntü, baş ağrısı gibi semptomların varlığı durumunda çocuk hekiminin dikkatli davranması, hastaların genel durumlarının değerlendirilmesi,

fizik muayene ve vital fonksiyonlarının titizlikle değerlendirilmesi ile öngörülebilir.



7. KAYNAKÇA

1. Magnusson K, Skyrud KD, Suren P, Greve-Isdahl M, Størdal K, Kristoffersen DT, et al. Healthcare use in 700 000 children and adolescents for six months after covid-19: before and after register based cohort study. *Bmj*. 2022;376:e066809.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
3. Saed Aldien A, Ganesan GS, Wahbeh F, Al-Nassr N, Altarawneh H, Al Theyab L, et al. Systemic Inflammation May Induce Cardiac Injury in COVID-19 Patients Including Children and Adolescents Without Underlying Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;35:169-78.
4. Cantarutti N, Battista V, Adorisio R, Cicenía M, Campanello C, Liso E, et al. Cardiac Manifestations in Children with SARS-CoV-2 Infection: 1-Year Pediatric Multicenter Experience. *Children (Basel)*. 2021;8(8).
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
6. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
7. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.

8. Fremed MA, Lytrivi ID, Liberman L, Anderson BR, Barry OM, Choudhury TA, et al. Cardiac workup and monitoring in hospitalised children with COVID-19. *Cardiol Young*. 2020;30(7):907-10.
9. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
10. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254-66.
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
12. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.
13. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85-164.
14. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-15.
15. 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. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8.
16. Çevik B, Arıcı Ş, Ergenç Z, Kepenekli E, Günal Ö, Yakut N. How safe are children with COVID-19 from cardiac risks? Pediatric risk assesment; insights from echocardiography and electrocardiography. *Turk J Med Sci*. 2021;51(3):981-90.

17. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214:108393.
18. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020;25(10).
19. Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020;383(25):2439-50.
20. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 7.30.2022. 2022 [
21. Müdürlüğü TCSBHSG. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ÇOCUK HASTA YÖNETİMİ VE TEDAVİ2022 9/8/2022. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42283/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedavi06012022v1pdf.pdf>.
22. Lippi G, Plebani M. A modern and pragmatic definition of Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2020;58(8):1171.

23. 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;395(10223):497-506.
24. 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. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
25. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8.
26. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):7-12.
27. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-e8.
28. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-9.
29. Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, Qin J. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4427-33.
30. Palabiyik F, Kokurcan SO, Hatipoglu N, Cebeci SO, Inci E. Imaging of COVID-19 pneumonia in children. *Br J Radiol*. 2020;93(1113):20200647.

31. Nuccetelli M, Pieri M, Gisone F, Bernardini S. Combined anti-SARS-CoV-2 IgA, IgG, and IgM Detection as a Better Strategy to Prevent Second Infection Spreading Waves. *Immunol Invest.* 2022;51(2):233-45.
32. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance 2020 9/8/2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>.
33. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-74.
34. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3).
35. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6).
36. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in Medical Virology.* 2020;30.
37. Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol.* 2020;178:114114.

38. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529).
39. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-7.
40. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):831-40.
41. Das BB, Sexon Tejtrel SK, Deshpande S, Shekerdemian LS. A Review of the Cardiac and Cardiovascular Effects of COVID-19 in Adults and Children. *Tex Heart Inst J*. 2021;48(3).
42. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307-22.
43. Capucho A, Resende PLS, Mascarenhas DA, Silva C, Sawamura KSS, Menezes C, et al. Cardiac manifestations in pediatric COVID-19. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e3001.
44. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.

45. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e6.
46. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.
47. Mitchell EC, Romano A, Capone CA, Cooper R, Epstein S, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: Salient echocardiogram findings in the acute phase and longitudinal follow-up. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2022:101492.
48. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(1):34-48.
49. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
50. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(Si-1):611-9.
51. (FDA) UFDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. 2020 [updated 15/07/2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press->

[announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and.](#)

52. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1425-33.
53. 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 (Basel)*. 2020;7(7).
54. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, Mayell S, Conrad K, Harave S, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e376-e9.
55. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-6.
56. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):415-31.
57. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689-96.

58. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
59. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(2):187-90.
60. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-9.e2.
61. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020;16(3):251-9.
62. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Bmj*. 2020;369:m2094.
63. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
64. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28485.
65. Bhumbra S, Malin S, Kirkpatrick L, Khaitan A, John CC, Rowan CM, et al. Clinical Features of Critical Coronavirus Disease 2019 in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(10):e948-e53.

66. Gumus H, Demir A, Yükkaldıran A. Is mean platelet volume a predictive marker for the diagnosis of COVID-19 in children? *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13892.
67. Mooiweer E, Luijk B, Bonten MJ, Ekkelenkamp MB. C-Reactive protein levels but not CRP dynamics predict mortality in patients with pneumococcal pneumonia. *J Infect.* 2011;62(4):314-6.
68. Hahn WH, Song JH, Kim H, Park S. Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(6):822-6.
69. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
70. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
71. Park G, Song SY, Ahn JH, Kim WL, Lee JS, Jeong SY, et al. The pretreatment erythrocyte sedimentation rate predicts survival outcomes after surgery and adjuvant radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):116.
72. Kaya T, Nalbant A, Kılıçcioğlu GK, Çayır KT, Yaylacı S, Varım C. The prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(9):1305-10.
73. Saeed K, Dale AP, Leung E, Cusack T, Mohamed F, Lockyer G, et al. Procalcitonin levels predict infectious complications and response to treatment in

patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(2):234-43.

74. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(1):27-34.

75. Zhang L, Zhang X. Serum sTREM-1, PCT, CRP, Lac as Biomarkers for Death Risk Within 28 Days in Patients with Severe Sepsis. *Open Life Sci.* 2018;13:42-7.

76. Rodríguez A, Reyes LF, Monclou J, Suberviola B, Bodí M, Sirgo G, et al. Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin (PCT) concentration in critically ill patients with influenza infection. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2018;42(7):399-408.

77. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190-1.

78. Shoji S. [Creatine kinase (CK)]. *Nihon Rinsho.* 1995;53(5):1136-40.

79. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am.* 2007;91(4):657-81; xi.

80. Wu AH, Wang XM, Gornet TG, Ordóñez-Llanos J. Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1992;38(12):2396-400.

81. Zinellu A, Sotgia S, Fois AG, Mangoni AA. Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Adv Med Sci.* 2021;66(2):304-14.

82. Walker C, Deb S, Ling H, Wang Z. Assessing the Elevation of Cardiac Biomarkers and the Severity of COVID-19 Infection: A Meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:396-405.
83. Sandoval Y, Januzzi JL, Jr., Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1244-58.
84. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1.
85. Saenger AK, Rodriguez-Fraga O, Ler R, Ordonez-Llanos J, Jaffe AS, Goetze JP, et al. Specificity of B-Type Natriuretic Peptide Assays: Cross-Reactivity with Different BNP, NT-proBNP, and proBNP Peptides. *Clin Chem.* 2017;63(1):351-8.
86. Gao L, Jiang D, Wen XS, Cheng XC, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):83.
87. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8.
88. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):943-8.
89. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-4.

90. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018;181(3):331-40.
91. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-8.
92. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005;70:247-99.
93. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761.
94. Park MKMK. *How to read pediatric ECGs*: Philadelphia : Mosby/Elsevier; 2006.
95. Lambrechts L, Fourie B. How to interpret an electrocardiogram in children. *BJA Educ*. 2020;20(8):266-77.
96. Furukawa Y, Shimizu H, Hiromoto K, Kanemori T, Masuyama T, Ohyanagi M. Circadian variation of beat-to-beat QT interval variability in patients with prior myocardial infarction and the effect of beta-blocker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(5):479-86.
97. Lowry MTH, Gibson PH. Echocardiography. *Medicine*. 2022;50(6):357-62.
98. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25 Suppl 1:9-22.
99. Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygur PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic

in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3227-37.

100. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *Jama*. 2021;325(11):1074-87.

101. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):323-31.

102. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81.e7.

103. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-99.

104. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei S, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4-11.

105. Barman HA, Atici A, Alici G, Sit O, Tugrul S, Gungor B, et al. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography. *Am J Emerg Med*. 2021;46:317-22.

106. Reiff DD, Mannion ML, Samuy N, Scalici P, Cron RQ. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):21.
107. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020;5(10).
108. Barman HA, Atici A, Sahin I, Alici G, Aktas Tekin E, Baycan ÖF, et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*. 2021;32(5):359-66.
109. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama*. 2020;324(3):294-6.
110. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-36.