

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUK HASTALARDA ASİMETRİK
DİMETİL ARJİNİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

DR. MEMDUHA SARI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUK HASTALARDA ASİMETRİK
DİMETİL ARJİNİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

DR. MEMDUHA SARI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. FATİH AKIN

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi, tecrübe, akademik desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e,

Uzmanlık eğitimi süresince ve tez yazım sürecimde desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Fatih Akın'a,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki becerilerimin gelişmesi için destek olan, deneyimlerini aktaran sayın hocalarıma,

Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum hekim arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personelimize,

Hayatımın her döneminde yanımda olup beni destekleyen, bana olan güvenleri ile beni daima yücelten, her zaman ilgi ve sevgilerini hissettiğim canım annem ve canım babama,

Bana paylaşmayı, koşulsuz sevmeyi öğreten, her zaman yanımda olan canım kardeşim Meriç Akçay'a,

Her zaman, her konuda yanımda olan, en büyük destekçim, biricik eşim, yol arkadaşım Hasan Sarı'ya,

Hayattaki en büyük şansım canım oğlum Uraz Kerem Sarı'ya

Buradan sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Eylül 2023

DR. Memduha Sarı

ÖZET

COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUK HASTALARDA ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

DR. MEMDUHA SARI

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2023

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) çocuklarda daha hafif semptomlarla kendini gösterir. Hastaneye yatış ve hayatı tehdit eden komplikasyon riski daha düşüktür. Bununla birlikte, çocuklarda post-enfeksiyöz multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) adı verilen ve mortal seyredabilen, ciddi hastalık vakaları tanımlanmıştır. Ağır seyreden COVID-19 vakalarında agresif immün yanıtın sonucu olarak endotel hasarı gelişir. Endotel hasarı sonucunda koagülasyon faktörleri artar. Hastaların solunum sıkıntısının esas olarak endotel hasarından dolayı olduğu düşünülmektedir. Endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu, COVID-19'un ciddi komplikasyonlarında kritik rol alır.

Asimetrik dimetilarginininin (ADMA), endotel hücrelerde sentezlenen ve insan idrar, plazma ve dokularında bulunan, arginine benzeyen bir maddedir. Nitrik oksit sentezinin (NOS) endojen bir inhibitörü olan ADMA, nitrik oksit (NO) sentezini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olur.

Literatürü incelediğimizde ADMA'nın çocuklarda COVID-19 ve MIS-C hastalığıyla ilişkisine dair bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda patogenezinde endotel hasarının etkili olduğu COVID-19 ve MIS-C hastalıklarında endotel disfonksiyonunun bir biyobelirteci olan ADMA'nın serum düzeyinin prognozu ve klinik gidişatı öngörmede kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Temmuz 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısı alan 98 hasta, MIS-C tanısı alan toplam 21 hasta alındı. Kontrol grubu olarak 42 vaka çalışmaya dahil edildi. COVID-19 tanısı alan hastalar ayaktan takip edilenler, servise yatırılanlar ve yoğun bakım ihtiyacı olanlar olarak ayrıldı. MIS-C tanılı hastalarımız ayrı bir grup olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların ortanca ADMA düzeyi 8097,0 ng/L, servise yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarının ortanca ADMA

düzeyi 13195,6 ng/L, MIS-C ile takip edilen hastaların ortanca ADMA düzeyi 15735,5 ng/L, yoğun bakımda takipli COVID-19 hastalarının ortanca ADMA düzeyi 19361,4 ng/L ve kontrol hastalarının ortanca ADMA düzeyi 4081,0 ng/L idi. Çalışma grupları arasında ölçülen ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarının ve MIS-C hastalarının ADMA düzeyleri ayaktan ve servise yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca tüm hasta gruplarında serum ADMA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamız COVID-19 ve MIS-C'li çocuklarda ADMA seviyelerini araştıran ilk çalışmadır. ADMA düzeylerinin yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında ve MIS-C hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Serum ADMA seviyesinin 6135,15 ng/L üstünde olmasının endotelial disfonksiyonu göstermede bir sınır olarak kullanılabilceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha kesin yargılara ulaşmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, ADMA, endotel hasarı, MIS-C, SARS-CoV-2

ABSTRACT

EVALUATION OF ASYMMETRIC DIMETHYL ARGININE LEVEL IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

DR. MEMDUHA SARI

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2023

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifests itself with milder symptoms in children. Hospitalization rates and risk of life-threatening complications is lower. However, cases of a serious disease called post-infectious multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), which can be fatal, have been described. In severe cases of COVID-19, endothelial damage develops as a result of an aggressive immune response. As a result of endothelial damage, coagulation factors increase. The respiratory distress of patients is supposed to be mainly due to endothelial damage. Endothelial activation and dysfunction have a critical role in the serious complications of COVID-19.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an arginine-like substance synthesized in endothelial cells and found in human urine, plasma and tissues. ADMA, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase (NOS), causes disruption of endothelium-dependent vasodilation by reducing nitric oxide (NO) synthesis.

When we reviewed the literature, we could not find any study on the relationship of ADMA with MIS-C disease and COVID-19 in children. In our study, we aimed to investigate whether the serum level of ADMA, a biomarker of endothelial dysfunction, can be used to predict prognosis and clinical course in COVID-19 and MIS-C diseases in which endothelial damage is effective in their pathogenesis.

The study group included 98 patients diagnosed with COVID-19 and 21 patients diagnosed with MIS-C who admitted between June 2021 and January 2022, to our pediatric emergency clinic. The control group consisted of forty two people. Patients diagnosed with COVID-19 were divided into three groups as; outpatients, hospitalized patients in pediatric infectious disease department and those in need of intensive care. Patients diagnosed with MIS-C, were evaluated as a separate group.

The median ADMA levels of the outpatient COVID-19 group, hospitalized COVID-19 group, COVID-19 patients followed up the intensive care unit, and MIS-C group were 8097.0 ng/L, 13195.6 ng/L, 19361.4 ng/L, 15735.5 ng/L, respectively. Median ADMA levels of control group was 4081.0 ng/L. ADMA levels of COVID-19 patients hospitalized in the intensive care unit and MIS-C patients were significantly higher than the outpatients and COVID-19 patients hospitalized in pediatric infectious disease

department ($p < 0.001$). In addition, serum ADMA level was found to be significantly higher in all patient groups compared to the control group.

In conclusion, our study is the first to investigate ADMA levels in children with COVID-19 and MIS-C. We found that ADMA levels were significantly higher in patients with MIS-C and COVID-19 patients who needed intensive care. We think that a serum ADMA level above 6135,15 ng/L can be used as a limit for demonstrating endothelial dysfunction. More comprehensive studies are needed to reach more precise judgments on this issue.

Keywords: COVID-19, ADMA, endothelial damage, MIS-C, SARS-CoV-2

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.1. Virüslerin Tanım ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.1 KORONAVİRÜSLER.....	4
2.1.1.1 Koronavirüslere Genel Bakış.....	4
2.1.1.2 Koronavirüslerin Sınıflandırılması.....	5
2.1.1.3 Koronavirüs Genomu ve Yapısı.....	6
2.1.1.4 SARS-CoV-2 Patofizyolojisi.....	9
2.1.1.7 Koronavirüsün Yaptığı Salgınlar.....	10
2.1.1.8 COVID-19'un Kaynak ve Bulaş Yolu.....	12
2.1.1.10 Çocuklarda COVID-19 Kliniği.....	14
2.1.1.11 COVID-19 Hastalık Şiddetinin Sınıflandırılması.....	15
2.1.1.12 COVID-19'da Çocuk ve Erişkin Arasındaki Farklar.....	17
2.1.1.13 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları.....	17
2.1.1.13.1 Akciğer Grafisi Bulguları.....	17
2.1.1.13.2 BT Bulguları.....	18
2.1.1.14 COVID-19'da Tanı.....	19
(T.C. Sağlık Bakanlığı 2022).....	20
2.1.1.15 COVID-19'da Tedavi.....	20
2.1.1.15.1 Antiviral Tedaviler.....	21
2.1.1.15.2 Antikoagülan Tedavi.....	21
2.1.1.15.3 Antiinflamatuvar tedaviler.....	22
2.1.1.15.4 Plazmaferez.....	22
2.1.1.16 COVID-19 ve Endotel Hasarı İlişkisi.....	23
2.1.1.17 COVID-19 ve Endotel Hasarı İlişkisi.....	23
2.2 Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C).....	24
2.2.1 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Epidemiyolojisi.....	24

2.2.2 Multisistem İnflamatuar Sendrom Patofizyolojisi	25
2.2.3 Multisistem İnflamatuar Sendrom Kliniği.....	26
2.2.4 Multisistem İnflamatuar Sendrom Laboratuvar Bulguları	27
2.2.5 Multisistem İnflamatuar Sendrom ve Kawasaki Hastalığı'nın Benzer ve Farklı Yönleri.....	28
2.2.6 Multisistem İnflamatuar Sendrom Tanı.....	29
2.2.7 Multisistem İnflamatuar Sendrom Tedavisi	29
2.3 Asimetrik Dimetil Arjinin.....	31
2.3.1 Genel Bakış.....	31
2.3.2 ADMA Metabolizması.....	32
2.3.2.2 ADMA ve SDMA'nın Miktarının Belirlenmesi	32
2.3.2.3. ADMA'nın Vücuttan Uzaklaştırılması.....	33
2.3.3 ADMA Yüksekliği ile Seyreden Klinik Durumlar.....	34
2.3.3.1. ADMA ve Hiperhomosisteinemi.....	35
2.3.3.2 ADMA'nın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	36
2.3.4 ADMA ve Endotel Disfonksiyonu	37
3.1 Serum Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyinin Ölçümü	39
3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇLAR.....	93
KAYNAKÇA.....	99

TABLolar

Sayfa

Tablo 2.1.1 Virüslerin Sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.1.2 Koronavirüs Tarihçesi.....	5
Tablo 2.1.3 Koronavirüs Ailesi	5
Tablo 2.1.4 Koronavirüs Üzerinde Bulunan Proteinler.....	8
Tablo 2.1.5 SARS-CoV-2 Mutasyonları.....	9
Tablo 2.1.6 Koronavirüslerin Farklı Zamanlarda Neden Olduğu Salgınlar.....	11
Tablo 2.1.7 Çocuklarda COVID-19 Klinik Semptom ve Bulguları	15
Tablo 2.1.8 Çocuklarda COVID-19 Şiddet Sınıflaması.....	16
Tablo 2.1.9 Çocuklarda COVID-19 İlişkili Akciğer Grafisi Bulguları.....	18
Tablo 2.1.10 Çocuklarda COVID-19 İlişkili Toraks Tomografi Bulguları.....	18
Tablo 2.1.11 Çocuklarda COVID-19 Testi İstenen Durumlar.....	20
Tablo 2.2.1 Multisistem İnflamatuar Sendrom ve Kawasaki Hastalığının Karşılaştırılması	28
Tablo 2.2.2 Multisistem İnflamatuar Sendrom Tanı Kriterleri	29
Tablo 2.3 ADMA Yüksekliği İle Giden Durumlar.....	35
Tablo 4.1 Kontrol, MIS-C ve COVID-19 Hastalarının Cinsiyet ve Yaşlarının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.2 Hasta ve Kontrol Grupları ile Cinsiyet ve Yaşın Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.3 MIS-C hastalarının ve COVID-19 Hastalarının Yatış Süresinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grupları ile Yatış Süresinin Karşılaştırılması	45
Tablo 4.5 Hasta Grubunda Ek Hastalık Dağılımı	45
Tablo 4.6 Hasta Grubunda Temas Varlığının Dağılımları	46
Tablo 4.7 Hastaların Semptomlarının Dağılımı ve Karşılaştırılması	47
Tablo 4.8 Hastaların Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı ve Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.9 Hastaların Hemogram Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.10 Gruplara Göre Hastaların Hemogram Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.11 MIS-C ve COVID-19 Hastalarının Koagülasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.12 Çalışma Grubunun Koagülasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	54

Tablo 4.13 Kontrol grubu, MIS-C hastaları ve COVID-19 hastalarının akut faz parametrelerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.14 Çalışma Grubunun Akut Faz Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.15 Kontrol grubu, MIS-C hastaları ve tüm COVID-19 hastalarının diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.16 Çalışma Grubunun Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.17 Hastaların İmmünolojik Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.18 Hastalara Yapılan Görüntüleme Tetkiklerinin Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.19 Hastaların EKO Sonuçlarının Dağılımı ve Karşılaştırılması	61
Tablo 4.20 Hasta Grubuna Verilen Tedavilerin ve Oksijen Tedavi Yöntemlerinin Dağılımı.....	63
Tablo 4.21 Kontrol grubu, MIS-C ve tüm COVID-19 hastalarının ADMA Sonuçlarının Karşılaştırılması	64
Tablo 4.22 Çalışma Gruplarının Göre ADMA Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.23 Hasta Gruplarının ADMA Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.24 ADMA Sonuçları ile Yaş ve Yatış Süresi Sonuçlarının Korelasyonu.....	67
Tablo 4.25 ADMA Sonuçları ile Hemogram Sonuçlarının Korelasyonu	68
Tablo 4.26 Akut Faz Parametrelerinin ADMA Düzeyi ile Korelasyonu.....	69
Tablo 4.27 Koagülasyon Parametrelerinin ADMA Düzeyi ile Korelasyonu.....	70
Tablo 4.28 MIS-C Hastalarının İmmünolojik Test Sonuçları ile ADMA Sonucunun Karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.29 Diğer laboratuvar Parametrelerinin ADMA Düzeyi ile Korelasyonu.....	71
Tablo 4.30 MIS-C Hastalarında EKO Bulguları ile ADMA Sonucunun Karşılaştırılması	72
Tablo 4.31 ADMA Düzeyi İçin Yapılan ROC Analiz Sonucu.....	73
Tablo 4.32 ADMA İçin ROC Analizi ile Belirlenen Cut Off Değerleri.....	74
Tablo 4.33 MIS-C Hastaları Dışlanarak ADMA Düzeyi İçin Yapılan ROC Analiz Sonucu.....	75
Tablo 4.34 MIS-C Hastaları Dışlanarak ROC Analizi ile Belirlenen Cut Off Değerleri...	75

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1 Koronavirüs ailesi üyeleri.....	6
Şekil 4.1 Çalışma grubunun dağılımı	41
Şekil 4.2 Grupların cinsiyet dağılımı	42
Şekil 4.3 Grupların yaş dağılımı	43
Şekil 4.4 Çalışma grubunun ADMA düzeyi sonuçları.....	65
Şekil 4.5 ADMA düzeyi için yapılan ROC eğrisi.....	73
Şekil 4.6 MIS-C grubu dışlanarak ADMA düzeyi için yapılan ROC eğrisi.....	74

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
ADMA: Asimetrik dimetil argininin
ALT: Alanin amino transferaz
APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA: Asetil salisilik asit
AST: Aspartat aminotransferaz
BİPAP: Bi-level positive airway pressure
BT: Bilgisayarlı tomografi
CDC: ABD hastalık kontrol ve korunma merkezi
CK-MB: Kreatin kinaz miyokard bantı
COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019
CPAP: Continious positive airway pressure
CPK: Kreatinin fosfokinaz
CRP: C reaktif protein
DDAH: Dimetil amino hidrolaz
DMA: Dimetil arjinin
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DNA: Deoksiribo nükleik asid
DSÖ: Dünya sağlık örgütü
ED: Endotel disfonksiyonu
EKO: Ekokardiyografi
ELISA: Enzime bağlı immünosorbent deneyi
HPLC: Yüksek perfüzyonlu sıvı tomografisi
IBV: İnfeksiyöz bronşit virüsü
IG: İmmüoglobulin
IL: İnterlökin
İVİG: İntravenöz immüoglobulin
KH: Kawasaki hastalığı
LDH: Laktat dehidrogenaz
L-NMMA: L-monometil arjinin
MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS-CoV: Orta doğu solunum sendromu
MHV: Fare hepatit virüsü
MIS-C: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom
MPV: Ortalama trombosit hacmi

MR: Manyetik rezonans
MY: Mitral yetmezlik
NIV: Non invaziv ventilasyon
NLO: Nötrofil lenfosit oranı
NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
PAAG: Posterior anterior akciğer grafisi
PDW: Trombosit dağılım genişliği
PLAG: Periferik lenfosit alt grupları
PRMT: Protein-arginin metiltransferaz
Pro-BNP: Pro-B-tipi natriüretik peptid
PT: Protrombin zamanı
RNA: Ribonükleik asid
rRT-PCR: Gerçek zamanlı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SAM : S-Adenozil metionin
SARS-CoV-2: Ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2
SDMA: Simetrik dimetiltarjinin
TGEV: Transmissible gastroenteritis virüsü
TREC: T cell receptor rearrangement excision DNA circles
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VBM: İzlem altındaki varyantlar
VOC: Endişe verici varyantlar
VOHC: Sonuçları ağır olan varyantlar
VOI: Dikkate alınması gereken varyantlar
YANKO: Yüksek akım nazal kanül oksijen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde, 2019 yılı aralık ayı sonlarına doğru birkaç sağlık tesisi, nedeni bilinmeyen pnömonili vaka grupları bildirdi (Zhu ve ark 2020). Hastalar ateş, öksürük, göğüs ağrısı, daha ciddi vakalarda nefes darlığı ve iki taraflı akciğer tutulumu gibi viral pnömoni bulguları gösterdi (Gralinski ve Menachery 2020, Zhu ve ark 2020). Bu bulgular, ciddi akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) hastalıklarını akla getirdi. Hastaneye yatırılan ilk hastalarda Wuhan'da bulunan bir pazar ile bağlantı gösterildi. Bu pazarda deniz ürünleri, kümes hayvanları ve yabani hayvanlar da satılıyordu (Deng ve Peng 2019). Bilinen ilk vakanın başlangıcı 8 Aralık 2019'a kadar uzanıyordu (Wu ve McGoogan 2020). Virüs ilk olarak Wuhan Jinyintan hastanesinde üç hastanın bronkoalveolar lavaj sıvısından izole edildi. 31 Aralık'ta Wuhan Belediyesi Sağlık Komisyonu, nedeni belirlenemeyen bir pnömoni salgını hakkında halkı ve Dünya Sağlık Örgütü'nü (DSÖ) bilgilendirdi (Wu ve McGoogan 2020). İlk defa 11 Şubat 2020'de hastalık koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımlandı. DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de küresel bir pandemi ilan edildi (WHO 2020).

Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalığın pek çok formunda kötü prognoz için erken patofizyolojik özellik ve bağımsız bir belirteçtir. Endotel fonksiyonun bütünlüğü, normal nitrik oksit (NO) üretimine son derece bağımlıdır. NO kardiyovasküler sistemde, vasküler tonus (endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediyatörü), vasküler yapı (düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu), kan damarlarında hücre-hücre etkileşimi (trombosit adezyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu, monosit adezyonunun inhibisyonu) gibi çeşitli düzenleyici mekanizmalardan sorumludur. Bu nedenlerden dolayı NO antiaterojenik molekül olarak tanımlanmaktadır (Cai ve Harrison 2000).

Asimetrik dimetilarginininin (ADMA), endotel hücrelerde sentezlenen ve insan idrar, plazma ve dokularında bulunan, arginine benzeyen bir maddedir. Nitrik oksit sentazın (NOS) endojen bir inhibitörü olan ADMA, patofizyolojik durumlarda vasküler NO üretimini inhibe eder. Artmış ADMA seviyeleri NO sentezini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olur (Vallance ve ark 1992).

Endotel disfonksiyonunun viral enfeksiyonlarda önemli bir rol oynadığını iddia eden yayınlar mevcuttur (Krautkremer ve Zeier 2011, Mazzuca ve Caruso 2016, Ismail ve ark 2019).

Bu bilgi, bu virüslerin multisistemik saldırılarını anlamak ve uygun hasta yönetimini yürütmek için önemlidir.

COVID-19 enfeksiyonunun endotel hasarı sonucu tromboembolik durumlara da neden olduğu bilinmektedir. Literatürde COVID-19'da serum ADMA düzeyi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Pediatrik hasta gruplarında ise ne yazık ki ADMA ve COVID-19 ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Endotel disfonksiyonunda biyobelirteç olarak kullanılan ADMA'nın COVID-19 ve çocuklarda post enfeksiyöz multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalığının prognozunu ve klinik gidişatını öngörmede faydalı olup olmayacağını belirlemek istedik. Çalışmamız bu nedenle özgün ve literatürde ilk olmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Virüslerin Tanım ve Epidemiyolojisi

İnsanoğlu var oluşundan itibaren enfeksiyon hastalıkları ile mücadele içerisinde. Son birkaç yüzyıla kadar ölümlerin en sık nedeni enfeksiyon hastalıklarıdır. İlk zaferimizi antibiyotiğin bulunuşu ile bakterilere karşı gerçekleştirdik. Her geliştirilen antibiyotiğe karşı bakteriler yeni defans mekanizması geliştirdi. İnsanoğlu bakterilerle mücadeleye devam ederken asıl savunmasız olduğumuz mikroorganizmalar olan virüslerden birisi, COVID-19 pandemisine neden oldu. Aslında bu ilk virüs pandemisi değildi. İspanyol virüsünün 1. dünya savaşı sonlarına doğru yaptığı pandemi ilk viral pandemi olarak kabul edilebilir. Fakat o zamanlarda etkenin bakteri olduğu düşünülüyordu. O günler insanoğlu büyük viral pandemiyle baş edebilecek donanımına sahip değildi. Nitekim o pandemi, 50-100 milyon civarında insanın ölümü ile sonuçlandı (Johnson ve ark 2002).

Virüslerin keşfi 19. yüzyılın sonlarında olmuştur. İlk defa 1892'de tütün mozaik virüsü ve 1898'de şap virüsü keşfedildi. 1901 yılına kadar virüslerin insanları enfekte ettiği bilinmiyordu. O yıl insanlarda sarı humma virüsü tespit edildi (Levine ve ark 2007).

Virüslerin keşfinin üzerinden bir asırdan daha fazla geçmesine rağmen insanları enfekte eden yeni ajanlar keşfedilmeye devam etmektedir (Woolhouse ve ark 2007). Birçok ajan daha bulunacak gibi görünmektedir. Canlıların ve virüslerin belirli özelliklerine göre sınıflandırılması ile uğraşan bilim dalına taksonomi denir. Oldukça büyük ailelere sahip olan ve keşifleri devam eden virüslerin taksonomik sınıflandırması ve adlandırılması Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından yapılmaktadır. Virüslerin sınıflandırılması öncelikle deoksiribo nükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) genomuna göre yapılmaktadır. Daha sonra DNA ve RNA'nın özelliklerine göre tekrar alt gruplara ayrılır (Adams ve ark 2017).

Virüsler çoğalmaları için konakçı bir hücreye gereksinim duyarlar ve belirli bir hücre organizasyonları bulunmaz. Bu yüzden canlı olarak kabul edilmezler. Virüslerin sınıflandırılmasında kullanılan sistemler de zaman içinde değişikliğe uğramıştır (King ve ark 2021). Günümüzde virüsler genomik yapılarına göre yedi gruba ayrılır. Bu gruplar Tablo 2.1.1'de gösterilmiştir:

Tablo 2.1.1 Virüslerin Sınıflandırılması

Grup	Özellik	Genom
1	Çift sarmal	DNA
2	Tek sarmal	DNA
3	Çift sarmal	RNA
4	Pozitif polariteli tek sarmallı	RNA
5	Negatif polariteli tek sarmallı	RNA
6	Ters transkripsiyon	RNA
7	Ters transkripsiyon	DNA

Deoksiribo nükleik asit

Ribonükleik asit

2.1.1 KORONAVİRÜSLER

2.1.1.1 Koronavirüslere Genel Bakış

Koronavirüsler sferik yapıda ve yaklaşık 125 nm çapında, pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüs grubundandır (Barcena ve ark 2009). Koronavirüsler, *Nidovirales* takımından *Coronavirinea* alt takımı ve *Coronaviridae* familyası ve *Orthocoronavirinae* alt familyasında yer alır. Koronavirüsler genetik ve serolojik olarak 4 ana cinse ayrılır. Bunlar; *alfa koronavirüs* (alphaCoV), *beta koronavirüs* (betaCoV), *gama koronavirüs* (gamma CoV) ve *delta koronavirüs* (deltaCoV)'dür (Adeyinka ve ark 2021).

Koronavirüsler, kümes hayvanları ve memelileri enfekte etmek suretiyle farklı hastalıklara yol açar. İlk koronavirüs 1931 yılında Beaudette ve Hudson tarafından kümes hayvanlarında tespit edilen infeksiyöz bronşit virüsü'dür. Sonrasında 1940'larda fare hepatit virüs ve domuzlarda transmissible gastroenteritis virüsü izole edildi. Sonrasında hindi, kedi, köpek, inek, yarası, kuş gibi birçok hayvanda koronavirüs izole edildi. 1931-1965 yılları arasında koronavirüslerin sadece hayvanları enfekte ettiği biliniyorken, 1965 yılında ilk defa bir hastanın burun boşluğunda koronavirüs tespit edildi (Tyrrell ve ark 1965). Tablo 2.1.2 de koronavirüs tarihçesi özetlenmiştir:

Tablo 2.1.2 Koronavirüs Tarihçesi

Koronavirüs Tarihçesi			
İlk tanışma	1931 yılında	IBV	Kümes hayvanlarında izole edildi.
	1940'lı yıllar	MHV	Farelerde tespit edildi.
	1940'lı yıllar	TGEV	Domuzlarda tespit edildi.
	1965 yılında		İnsanı enfekte ettiği tespit edildi.
İlk pandemi	2002 yılında	SARS-CoV	
	2012 yılında	MERS-CoV	Pandemiye neden oldu.
Son pandemi	2019 yılında	SARS-CoV-2	

MHV: Fare hepatit virüsü

TGEV: Transmissible gastroenteritis virüsü

IBV: İnfeksiyöz bronşit virüsü

2.1.1.2 Koronavirüslerin Sınıflandırılması

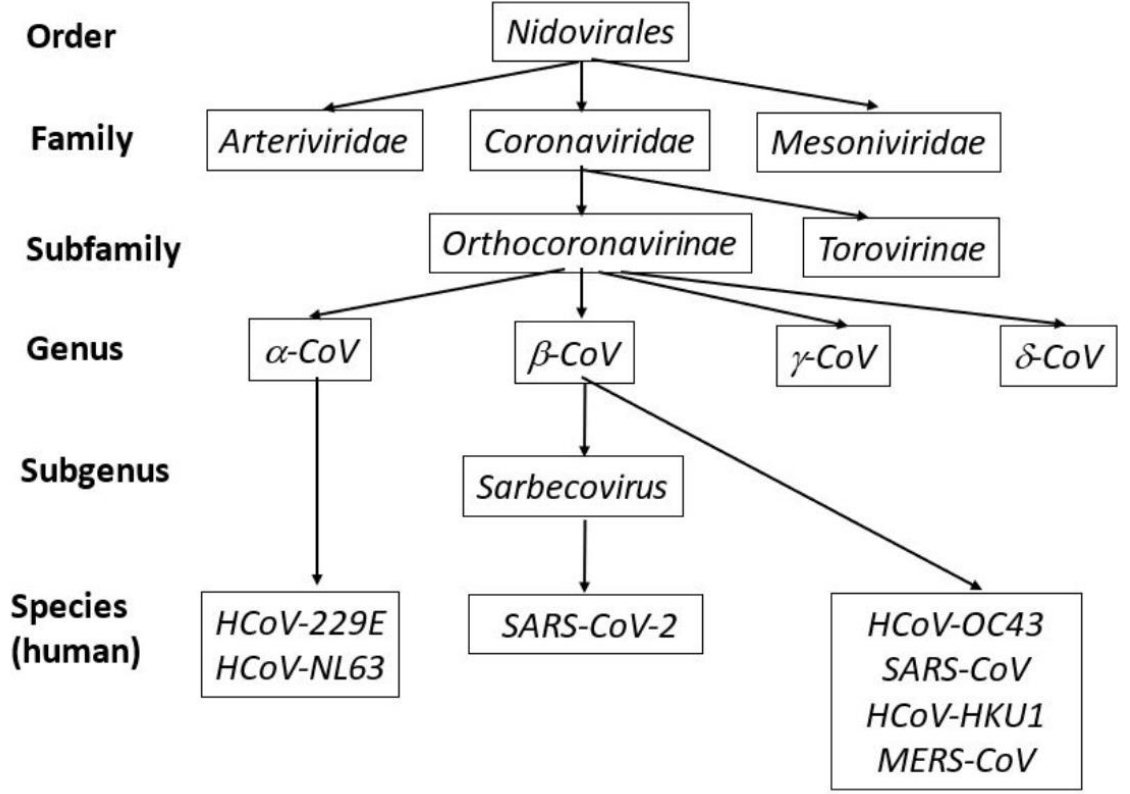
Koronavirüs ailesi temelde iki farklı aileye ayrılmaktadır. *AlphaCoV*'ler insanda hastalık yapan ve *HCoV-NL63*, *HCoV-229E* olarak isimlendirilen iki farklı türü içerir (Fung ve Liu 2019). Her ikisi de diğer koronavirüslere göre sağlıklı kişilerde nispeten daha hafif solunum yolu hastalığına neden olur iken bebeklerde, bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve yaşlılarda daha ciddi hastalığa neden olabilirler. Muhtemelen dünyadaki her yıl yaygın soğuk algınlığının %15-30'undan sorumludurlar (Van der Hoek 1359). Koronavirüs ailesi Tablo 2.1.3'te gösterilmiştir:

Tablo 2.1.3 Koronavirüs Ailesi

Koronavirüs Ailesi		
Grup	Alt Grup	Alt Grup
Alfa-koronavirüs	<i>HCoV-NL63</i>	
	<i>HCoV-229E</i>	
Beta-koronavirüs	A	<i>HCoV-OC43</i>
		<i>HKU1</i>
	B	SARS COV
		SARS COV2
	C	MERS COV
	D	

Beta-CoV'ler; A, B, C, D alt gruplarından oluşur. A alt grubunda *HCoV-OC43* ve *HKU1* bulunur. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 B alt grubuna, MERS-CoV ise C alt grubuna aittir (Adeyinka ve ark 2021). SARS-CoV ve MERS-CoV, yüksek derecede patojeniktir ve insanlarda ciddi solunum sendromuna yol açabilir. *HCoV-NL63*, *HCoV-229E*, *HCoV-OC43* ve *HKU1* ise çoğunlukla hafif üst solunum yolu hastalıkları şeklinde kendini

gösterir. Ancak bazıları bebeklerde, küçük çocuklarda ve yaşlılarda ciddi enfeksiyonlara yol açabilir (Su ve ark 2016, Forni ve ark 2017).



Şekil 1 Koronavirüs ailesi üyeleri (Malik 2020).

Betakoronavirüs ailesine ait olan ve ilk defa 2019 yılında tanımlanan COVID-19 birçok organ tutulumuna bağlı olarak farklı prezentasyonlara sahiptir. En sık solunum sistemi ve gastrointestinal sistem tutulmaktadır. Solunum yolunu tutması halinde asemptomatik seyrenden, solunum yetersizliğine kadar geniş yelpazede seyredebilir. Ağır akut solunum yetersizliğine neden olması durumunda SARS-CoV-2 olarak adlandırılır (Abrams ve Greenhawt 2020).

2.1.1.3 Koronavirüs Genomu ve Yapısı

Koronavirüslerin şekli pleomorfik, yuvarlak veya eliptik olabilir. Genel olarak görünümü taca benzer. İsmi latince taç anlamına gelen korona isminden gelir. SARS-CoV-2, yaklaşık 60–140 nm çapındadır. Virüsler içerisinde bilinen en büyük RNA genomunu içerir, yaklaşık 27-32 kb uzunluğundadır ve 30.000 nükleotidden oluşur. 5'-

başlığı ve 3'poli-A kuyruğu vardır. 5' başlığı glikoprotein yapıdadır (Adeyinka ve ark 2021).

Çevresinde fosfolipid çift katmanları içine gömülü halde bulunan sarmal nükleokapsid (N) proteini vardır. Virüs zarfı, membran (M), spike (S) ve zarf proteinleri (E) olmak üzere üç tip yapısal proteinden oluşur. Bazı beta koronavirüsler hemaglutinasyon ve esteraz aktivitesi nedeniyle HE diye isimlendirilen ek bir zarf proteinine sahiptir. S ve HE proteinleri kısa bir endodomain ve daha büyük bir ektodomain yapısında Tip-1 transmembran proteinleridir. Bu proteinler aralarında uzanan M glikoproteinleri ile desteklenir. E proteinleri de transmembran proteinleri olarak bulunur ve diğer zarf proteinlerine göre daha azdır. Yeni yapısal proteinlerin ve genomik RNA'nın yeterli kopya sayılarını üreterek, parçacıklar birleştirilir. Virionların birleştirilmesi ve salınması, viral yaşam döngüsünün son adımlarıdır (Jafary ve ark 2021).

Protein S: Hücreye tutunma, giriş ve hücrenin genetik materyaline birleşmesinde görev alır. Bunun yanında aşı geliştirilmesi, antikor üretilmesi ve hücrelere viral bağlanmayı inhibe edebilmek için hedef olarak alınmaktadır. Yaklaşık 1300 adet genom ihtiva eden prekürsör olarak üretilir. Akabinde S1 ve S2 olarak iki farklı alt birime ayrılır. S1'in konakçı hücre reseptörüne bağlanma alanı vardır ve hücreye girişten sorumludur (Tang ve ark 2020).

SARS-CoV-2 genomu ve SARS-CoV genomu yaklaşık %75 oranında benzerlik gösterir. Ayrıca bağlanmada görevli aminoasit bu iki virüste de aynıdır. Her iki virüs de ACE-2 reseptörünü kullanarak solunum yolu epitel hücrelerini ve endotel hücrelerini enfekte eder (Nile ve ark 2020). Kullandıkları reseptör aynı olmasına karşın bu iki virüs arasında bağlanma gücü farklıdır. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'a göre ACE-2'ye bağlanma gücü yaklaşık 10-20 kat daha fazladır. Bu yüzden SARS-CoV'a göre daha patojenik olduğu düşünülebilir (Hoffman ve ark 2020).

Transmembran (M) proteini: Virüsün tomurcuklanmak suretiyle konakçı hücreden ayrılmasında görev alır. Bunun yanında üç farklı transmembran bölgeye sahiptir. Koronavirüste en fazla bulunan yapısal proteindir ve aynı zamanda viral zarfın şeklini de tanımlar (Masters ve ark 2006).

Nükleokapsid (N) proteini: Konakçı RNA genomu ile birleşerek viral RNA sentezinin düzenlenmesinde görev alır. Ayrıca RNA genomuna bağlanabilen tek proteindir. Konakta bulunan sitotoksik T lenfositleri patojeni, N proteininden tanımaktadır (Lane ve Buchmeimer 1997).

Zarf Protein (E): En küçük ana yapısal proteindir. Virüs ile enfekte olan hücrelerde genomun replikasyonu sırasında sentezlenir. İyon kanalı oluşturmak suretiyle virüs patojenitesine katkı sağlamaktadır (Mandala ve ark 2020).

Hemaglutinin-esteraz glikoproteini (HE): 2 farklı yapıdan oluşur, bunun yanında sadece beta koronavirüs ailesinden olan *HCoV-OC43* ve *HKU1*'de bulunur. Hemaglutinin yapısı, konakçı hücre yüzeyindeki nöraminik aside bağlanmada görev alır. Esteraz yapısı, hemaglutinin tersi görev yaparak ve asetil gruplarını nöraminik asitten ayırır (Luytjes ve ark 1988). Koronavirüs üzerinde bulunan proteinler Tablo 2.1.4'te gösterilmiştir:

Tablo 2.1.4 Koronavirüs Üzerinde Bulunan Proteinler

Protein	Görev	Ayrıcı Özellik
Protein S	Hücreye tutunma, giriş ve hücrenin genetik materyaline birleşmesinde görev alır.	Aşı geliştirilmesi, antikor üretilmesi ve hücrelere viral bağlanmayı inhibe edebilmek için hedef olarak alınmaktadır.
Protein M	Virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında görev alır. Viral zarfın şeklini tanımlar.	Koronavirüste en fazla bulunan yapısal proteindir.
Protein N	Konakçı RNA genomu ile birleşerek viral RNA sentezinin düzenlenmesinde görev alır.	Konakta bulunan sitotoksik T lenfositleri patojeni N proteininden tanımaktadır. RNA genomuna bağlanabilen tek proteindir.
Protein E	İyon kanalı oluşturur.	En küçük ana yapısal proteindir.
Protein HE	Hemaglutinin yapısı, konakçı hücre yüzeyindeki nöraminik aside bağlanmada görev alır. Esteraz yapısı, hemaglutinin tersi görev yaparak ve asetil gruplarını nöraminik asitten ayırır.	2 farklı yapıdan oluşur, bunun yanında sadece beta koronavirüs ailesinde, <i>HCoV- OC43</i> ve <i>HKU1</i> 'de bulunur.

2.1.1.4 SARS-CoV-2 Patofizyolojisi

Virüsler konakçı hücre ile buluştuktan sonra proteinlerinin tanıdığı bir reseptör tanıyıcı bölge aracılığıyla konakçı hücrelerine girer. SARS-CoV-2'nin reseptör bağlayıcı gen bölgesi, SARS-CoV gibi hücre içine girişte ACE-2 reseptörüdür (Hoffmann ve ark 2020).

ACE-2 proteini epitel hücre yüzeyinde bulunan bir membran proteinidir. Solunum yolları, gastrointestinal sistem ve vasküler endotel gibi insandaki çoğu epitel hücre yüzeyinde bulunur (Bunyavanich ve ark 2022). Bunun yanında nadir olarak da ince bağırsak, tiroid, testis ve yağ dokuda eksprese edilebilir. Virüsün viremi sonrası diğer organ sistemlerini de etkileyebilmesi bu yüzdendir. Prezantasyondaki farklılığın ana nedeni de budur (Zou ve ark 2020).

2.1.1.5 SARS-CoV-2 Mutasyonları

Virüslerin, özellikle de RNA virüslerinin çoğalması sırasında birçok mutasyon olmaktadır. Bu mutasyonlar genomda birikebilir ve ilk virüsten daha farklı bir virüse dönüşebilir. Oluşan bu virüsler kendiliğinden yok olabileceği gibi bazı durumlarda daha bulaştırıcı hale gelip baskın olabilmektedir. Ayrıca hastalık özelliklerini arttırıp klinik tabloda değişiklik yapabilmekte, ilaçların ve aşuların etkinliklerini azaltabilmektedir. DSÖ yeni mutasyonlara sahip virüsü 'varyant virüs' olarak isimlendirir. SARS-CoV-2'nin birçok varyantı bulunmaktadır. DSÖ bu varyantların tanı ve izlemi kolaylaştırmak için dört gruba ayırmıştır: endişe verici varyantlar (VOC'ler), dikkate alınması gereken varyantlar (VOI'ler) ve izlem altındaki varyantlar (VBM'ler), sonuçları ağır olan varyantlar (VOHC). VOC, Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta'yı (B.1.617.2) ve Omicron'u içerir. Bu varyantlar tüm dünyada yeni bir salgın dalgası ve binlerce ölüme neden olmuştur (DSÖ 2023). DSÖ tarafından sınıflandırılan SARS-CoV-2 mutasyonları Tablo 2.1.5'te gösterilmiştir:

Tablo 2.1.5 SARS-CoV-2 Mutasyonları

DSÖ tarafından sınıflandırılan SARS-CoV-2 mutasyonları

İzlem altındaki varyantlar

Dikkate alınması gereken varyantlar

Endişe verici varyantlar

Sonuçları ağır olan varyantlar

2.1.1.6 COVID-19 Pandemisinin Başından İtibaren Saptanan Endişe Verici SARS-CoV-2 Varyantları:

Alfa (B.1.1.7) Varyant: İlk olarak İngiltere’de 2020'nin sonlarında tespit edildi. Geçici olarak bölgesel enfeksiyonlarda bir artışla ilişkilendirildi. Birçok ülkede delta varyantının ortaya çıkmasına kadar baskın varyant alfa varyantıydı. Zamanla yaygınlığı azaldı. Yapılan bazı çalışmalarda, alfa varyantı daha önce tanımlanan varyantlardan yaklaşık %50-%75 daha fazla bulaştırıcılık ve daha yüksek sekonder atak oranına sahiptir (McIntosh 2023)

Delta (B.1.617.2) Varyant: İlk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tespit edildi. Bu tarihten itibaren dünya çapında en yaygın varyant haline geldi. Delta varyantı, önceki SARS-CoV-2 varyantları içinde bulaşıcılığı oran olarak yüksek olan alfa varyantından daha yüksek oranda bulaştırıcıdır (McIntosh 2023).

Omicron (B.1.1.529) Varyant: İlk olarak Botsvana'dan ve çok kısa bir süre sonra Kasım 2021'de Güney Afrika'dan bildirildi. Güney Afrika'da bölgesel enfeksiyonlarda bir artışla ilişkilendirildi ve diğer birçok ülkede hemen tespit edildi (McIntosh 2023).

Beta (B.1.351) Varyant: İlk olarak Ekim 2020’de Güney Afrika’nın doğusunda tanımlandı. Alfa varyantından bağımsız olarak ortaya çıktı. Bu varyantın, alfa varyantı ile bazı ortak mutasyonları olduğu saptanmıştır. Beta varyantı, diğer ülkelerdeki COVID-19 vakalarının çoğundan sorumludur (McIntosh 2023).

Gamma (P.1) Varyant: 20J/501Y.V3 olarak da bilinen bu varyant, ilk olarak 2021 başında Japonya'da Brezilya'dan gelen dört gezginde tanımlandı. Daha sonra diğer ülkelerde tanımlandı, ancak o zamandan beri küresel olarak yaygınlığı azaldı (Faria ve ark 2021).

2.1.1.7 Koronavirüsün Yaptığı Salgınlar

Koronavirüslerin farklı zamanlarda neden olduğu salgınlar Tablo 2.1.6’da özetlenmiştir.

Tablo 2.1.6 Koronavirüslerin Farklı Zamanlarda Neden Olduğu Salgınlar

Salgın Yapan Patojen	Neden Olduğu Klinik Tablo	Salgının Yeri	Salgın Yılı
SARS-CoV	Şiddetli akut solunum sendromuna veya SARS'a neden olan beta- koronavirüs	Çin-Foshan	2002-2003
MERS-CoV	Orta doğu solunum sendromuna neden olan beta-koronavirus veya MERS	Arap yarımadası	2012
SARS-CoV-2	Koronavirüs hastalığına neden olan yeni Koronavirüs 2019 veya COVID-19	Çin-Vuhan	2019

Zoonotik kökenli, patojenitesi fazla olan iki farklı koronavirüs çeşidi 2002 ve 2012 yıllarında tespit edildi ve pandemiye yol açtı. Bunlar sırasıyla, SARS-CoV ve MERS-CoV olarak adlandırıldı. Bunlar insanlarda mortalitesi oldukça fazla olan solunum yolu hastalığına neden oldu (Cui ve ark 2019).

SARS-CoV ilk olarak 2002'de Çin'in Guangdong kentinde bildirildi. SARS-CoV enfeksiyonu insandan insana bulaşmak suretiyle, 2003 yılında %10,4 vaka ölüm oranına neden oldu. MERS-CoV Haziran 2012'de ilk defa Arap yarımadasından rapor edilmiştir (Zaki ve ark 2012).

Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde, 2019 yılı aralık ayı sonlarına doğru birkaç sağlık tesisi, nedeni bilinmeyen pnömonili vaka grupları bildirdi. Hastalar ateş, öksürük, göğüs ağrısı, daha ciddi vakalarda nefes darlığı ve iki taraflı akciğer tutulumu gibi viral pnömoni bulguları gösterdi (Gralinski ve Menachery 2020, Zhu ve ark 2020). Bu bulgular SARS ve MERS hastalıklarını akla getirdi. Hastaneye yatırılan ilk hastalarda Wuhan'da bulunan bir pazar ile bağlantı gösterildi. Bu pazarda deniz ürünleri, kümes hayvanları ve yabani hayvanlar da satılıyordu (Deng ve Peng 2020). Retrospektif bir araştırmaya göre, bilinen ilk vakanın başlangıcı 8 Aralık 2019'a kadar uzanıyordu. Virüs

ilk olarak Wuhan Jinyintan Hastanesinde üç hastanın bronkoalveoler lavaj sıvısından izole edildi. Etkenin SARS-CoV-2, 31 Aralık'ta Wuhan Belediyesi Sağlık Komisyonu, nedeni belirlenemeyen bir pnömoni salgını hakkında halkı ve DSÖ'yü bilgilendirdi (Wu ve McGoogan 2020). İlk defa 11 Şubat 2020'de hastalık COVID-19 olarak tanımlandı. 11 Mart 2020 de DSÖ tarafından küresel bir pandemi ilan edildi (WHO 2020).

Tüm dünyada 2021 yılının sonuna kadar 280 milyon kişi enfekte oldu, 5,4 milyondan fazla ölüme yol açtı.11.09.2023 tarihi itibariyle dünyada onaylanmış 695.108.038 vaka varken SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle 6.914.377 kişi hayatını kaybetmiştir (Coronavirus Pandemic 2023).

2.1.1.8 COVID-19'un Kaynak ve Bulaş Yolu

Virüsün esas bulaş yolu solunumdan damlacık yoluyla ya da mukozalara temasıdır. COVID-19 olan bir kişi öksürdüğünde, hapşırığında veya konuştuğunda solunum sekresyonlarından etrafa salınan virüs, bulunduğu veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas ettiğinde başka bir kişiye bulaşabilir (Meyerowitz ve ark 2021).

COVID-19 olan bir hastanın bu enfeksiyonu başka bireylere bulaştırabileceği süre belirsizliğini korumaktadır. Bulaştırma potansiyeli semptomların gelişmesinden sonra başlar ve hastalığın erken dönemlerinde bu risk yüksektir. Süre geçtikçe bulaşıcılık riski azalır. Hastalığın 10. gününden sonra bulaşıcılık oranı oldukça düşüktür. SARS-CoV-2 ile maruziyet sonrasında 2-14 gün arasında bir kuluçka dönemi vardır. Semptomların ortaya çıkması ortalama 5. gün civarında olur (Lauer ve ark 2020). Guo ve arkadaşları (2020) yaptıkları bir çalışmada kuluçka süresini ortalama 9 gün (6-13 gün) bulmuşlardır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilmiştir. Bu yüzden bu kişilerin de bulaştırıcılık riski vardır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022).

Koronavirüsler zarflı virüs olmalarından dolayı dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığı, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022).

2.1.1.9 Çocuklarda COVID-19 Epidemiyolojisi

Pandeminin ilk dönemlerinde COVID-19 tanısı alan çocuk sayısı yetişkine göre çok daha azdı bu yüzden çocukların SARS-CoV-2'yle nadiren enfekte olduğu düşünülüyordu (Parri ve ark 2020, Wu ve McGoogan 2020, Ladhani ve Amin 2022). Sonrasında yapılan çalışmalarda, çocuk ve ergen yaş gruplarının da SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Enfekte olan çocukların büyük bir yüzdesi hastalığı asemptomatik veya hafif semptomatik geçirmektedir, bu nedenle çocuklarda test yapma ihtiyacı daha az olmakta ve bu da vaka sayısının olduğundan daha düşük çıkmasına neden olmaktadır (Viner ve ark 2021).

Çocuklarda ve ergenlerde haftalık COVID-19 hastaneye yatış oranları, pandemi boyunca değişiklik göstermiştir. İlk olarak Ocak 2021'de (100.000 nüfusta 1,5), Eylül 2021'de Delta (B.1.617.2) varyantının (100.000'de 1,8) ve ardından Ocak 2022'de Omicron varyantının (100.000'de 7,1), Ağustos 2022'de Omicron alt varyantlarının baskın olduğu daha küçük bir zirve izledi (Marks ve ark 2022). Delta ve Omicron varyantları ile hastaneye yatışların artmasına rağmen, yoğun bakım veya invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastanede yatan çocukların oranları Delta varyant ile benzerdi (Marks ve ark 2022).

Omicron'un baskın olduğu dönemlerde, aşı için uygun olmayan altı aydan küçük bebeklerde ve Haziran 2022'ye kadar aşı için uygun olmayan altı aydan dört yaşına kadar olan çocuklarda haftalık hastaneye yatış oranları özellikle yüksekti (Stokes ve ark 2020, Marks ve ark 2022). 5-11 yaş arası çocuklar arasında (Kasım 2021'in başlarında aşılama için uygun hale gelenler), erken Omicron baskınlığı döneminde hastaneye yatış oranları aşılanmamışlarda aşılanmış çocuklara göre yaklaşık iki kat daha yüksekti (19'a karşı 100.000'de 9) (Shi ve ark 2022). Aşılanmamış ergenlerin tam aşıları olanlardan daha yüksek oranları, hastaneye yatışların (%70'e karşı 41) birincil nedeni COVID-19'du. Bunun yanında yoğun bakım takip ihtiyaçları oldu (% 30'a karşı 16) (Marks ve ark 2022).

Altta yatan koşullar, daha yüksek hastaneye yatış ve yoğun bakım ünitesine yatış oranları ile ilişkilidir (Stokes ve ark 2020). Altta yatan koşulların artan ciddiyetle mi yoksa daha düşük bir başvuru eşiğiyle mi (örneğin, komplikasyonlara yönelik endişe nedeniyle) ilişkili olduğu açık değildir (Shane ve ark 2020). Bebeklerin hastaneye yatırılması hastalığın ciddiyetini yansıtmayabilir, ancak hastaların 1 yaşın altında olması, hastaneye yatış oranlarındaki artışla ilişkilendirilmiştir (Wanga ve ark 2021, Smith ve ark 2022).

Çocuklarda ve ergenlerde SARS-CoV-2 nedenli ölüm çok nadirdir (Shane ve ark 2020). Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, Güney Kore, ABD ve İngiltere'den oluşan yedi

ülkede 2021 Şubat tarihinde yapılan bir meta analizde, çocuklar arasında 0-19 yaş arası ölüm oranı 100.000 nüfusta 0,17 olarak bildirilmiştir (Bhopal ve ark 2021).

Genel olarak, COVID-19 çocuklarda daha hafif semptomlarla kendini gösterir. Hastaneye yatış ve hayatı tehdit eden komplikasyon riski daha düşüktür (Dong ve ark 2020). Bununla birlikte, çocuklarda MIS-C olarak adlandırılan post-enfeksiyöz multisistem inflamatuvar sendrom gelişen ciddi hastalık vakaları tanımlanmıştır (Dong ve ark 2020, Suratannon ve ark 2020). MIS-C'den ilerleyen zamanda daha detaylı bahsedilecektir.

2.1.1.10 Çocuklarda COVID-19 Kliniği

COVID-19'lu çocukların çoğunda hastalık hafif düzeyde seyretmektedir ve çocukların %15-42'sinde asemptomatik enfeksiyon bildirilmiştir. Asemptomatik veya hafif semptomlu COVID-19'lu çocukların hastanede yatarak tedavi görmesi gerekmez. Birçok viral solunum yolu enfeksiyon tedavisinde yapılan hidrasyon ve destekleyici bakım, bu çocuklarda da tedavinin birinci adımıdır (Viner ve ark 2021).

Çocuklarda COVID-19'un en sık bulguları ateş, öksürük, hapşırma, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, kas ağrısı ve konjonktivittir. Çocuklarda bazen solunum semptomları olmadan gastrointestinal semptomlar görülebilir. Çocuklarda görülen en yaygın gastrointestinal bulgular ishal, kusma ve karın ağrısı olarak sayılabilir (Sun ve ark 2020, Zimmerman ve Curtis 2020). Souza ve arkadaşlarının (2020) 38 çalışma ve 1117 hastadan oluşan derlemesinde en sık semptomun ateş (%47,5), olduğu izlenmiştir. Diğer semptomlar sırasıyla öksürük (%41,5), nazal semptomlar (burun akıntısı ve tıkanıklığı (%11,2), ishal (%8,1), bulantı/kusma (%7,1), yorgunluk (%5) ve solunum sıkıntısı (%3,5) şeklindedir. Çocukların %36,9'u pnömoni tanısı alırken, faringeal eritem (%20,6), taşikardi (%18,6) ve takipne (%13,4) başvuru sırasında tanımlanan en yaygın klinik bulgular arasında görülmüştür (de Souza ve ark 2020)

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan çocuklarda nörolojik belirtiler düşünülenenden daha sık izlenmektedir. Larovere ve arkadaşları (2021) SARS-CoV-2 tanısıyla ile hastaneye yatış gereken 1695 çocuktan oluşan çok merkezli bir vaka serisinde, 365 hastada (%22) nörolojik tutulum tespit etmişlerdir. Nörolojik tutulumu olan çocukların %88'inde tedaviyle tam iyileşme sağlanmıştır. Status epileptikus, ensefalopati, ensefalit, Guillain-Barré sendromu ve akut demiyelinizan hastalık COVID-19'lu hastalarda görülebilen nörolojik tutulumlar arasındadır. Nörolojik bulgu ile giden COVID-19'lu

hastaların çoğunda öncesinde nörolojik bir hastalık vardır ve neredeyse 1/3 oranında taburculuk sonrası da bu bulgular devam edebilir (Ray ve ark 2022).

Çocuklarda kardiyovasküler tutulumu baktığımızda ise kalp yetmezliği, aritmiler, miyokardit, perikardit, kardiyojenik şok, pulmoner emboli, miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati gibi durumlar küçük vaka serilerinde bildirilmiştir (Nassif ve ark 2021). COVID-19 hastalığı olanlarda miyokardit riski sağlıklı popülasyona göre artmıştır, ancak mutlak risk düşüktür (Boehmer ve ark 2021).

COVID-19 olan çocukların çok az bir kısmında hastane yatışı gerekir. Bunların da düşük bir oranı yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyar (Götzinger ve ark 2022). Eşlik eden bazı durumlar çocuklarda COVID-19'u daha kötü geçirme için risk oluşturur. Bunların başında obezite, astım, diyabetes mellitus, immün yetmezlik ve kanser gibi kronik hastalıklar sayılabilir. Ayrıca yenidoğan döneminde enfeksiyon özel bir risk faktörüdür (Gale ve ark 2022).

Yoğun bakım ihtiyacı olan, ciddi hastalığı gelişen çocukların başvuru anında alt solunum yolu belirti ve semptomlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir (Götzinger ve ark 2022). Çocuklarda akciğer dışı organ tutulumu nadirdir ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir. Ekstrapulmoner tutulum hastanede yatan çocukların %5'inden azında görülür ve sıklıkla eşlik eden pulmoner tutulum vardır (Irfan ve ark 2021). Çocuklarda COVID-19 klinik semptom ve bulguları Tablo 2.1.7'de gösterilmiştir:

Tablo 2.1.7 Çocuklarda COVID-19 Klinik Semptom ve Bulguları

Semptom ve Bulgular	
Ateş	İshal, karın ağrısı
Öksürük	Solunum sıkıntısı
Burun akıntısı ve tıkanıklığı	Tat ve koku duyusunda azalma
Halsizlik	Faringeal eritem
Bulantı,kusma	Pnömoni
Kas ağrısı	Taşikardi

2.1.1.11 COVID-19 Hastalık Şiddetinin Sınıflandırılması

Klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri yardımıyla hastalar asemptomatik, hafif şiddette, orta şiddette, ağır ve ciddi enfeksiyon olarak gruplandırılmıştır (Dong ve ark 2020).

Asemptomatik Enfeksiyon: Hastanın gerçek zamanlı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) sonucu pozitif olmasına rağmen klinik olarak semptom ve bulgu yoktur. Akciğer görüntülemelerinde bulgu yoktur (Dong ve ark 2020).

Hafif Şiddette Enfeksiyon: Ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hapsirme gibi nonspesifik akut üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları vardır. Nefes darlığı gibi belirgin hipoksi belirtileri yoktur. Hastaların bir kısmında klinik belirti ve semptom olmadığı halde posterior anterior akciğer grafisinde (PAAG) ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) subklinik akciğer bulguları tespit edilebilir (Dong ve ark 2020).

Ağır Şiddette Enfeksiyon: Ateş ve öksürük gibi erken solunum bulgularına ishal gibi gastrointestinal bulgular eklenebilir ve bir hafta içinde hastalık ağırlaşır. Santral siyanoz, dispne görülebilir bu hasta grubunda oksijen desteği ihtiyacı vardır (Dong ve ark 2020).

Ciddi Enfeksiyon: Hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna veya solunum yetmezliğine ilerleyebilir. Şok, ensefalopati, miyokard hasarı veya kalp yetmezliği, koagülasyon bozukluğu ve akut böbrek hasarı olabilir. Organ disfonksiyonu yaşamı tehdit edici olabilir ve yoğun bakım desteği gerekebilir (Dong ve ark 2020). Çocuklarda COVID-19 Şiddet Sınıflaması Tablo 2.1.8’da gösterilmiştir:

Tablo 2.1.8 Çocuklarda COVID-19 Şiddet Sınıflaması

Hastalık Şiddeti	Özelliği
Asemptomatik	Semptom yoktur.
Hafif şiddetli	Non-spesifik bulgular (ateş,öksürük vs.)
Orta şiddetli	Pnömoni (oksijen ihtiyacı yok)
Ağır şiddetli	Oksijen ihtiyacı var. (dispne, siyanoz vb)
Ciddi	Akut respirtuar distres sendromu, organ disfonksiyonu

2.1.1.12 COVID-19’da Çocuk ve Erişkin Arasındaki Farklar

Şiddetli COVID-19'un çocuklarda yetişkinlere göre neden daha az görüldüğü tam olarak netleşmemiş olsa da bazı hipotezler vardır. İlk hipotez; sitokin fırtınasının ciddi COVID-19 hastalık patogeneğinde önemli olduğu ve çocukların virüse karşı yetişkinlere göre daha az bağışıklık tepkisine sahip olmalarıdır (Mehta ve ark 2020, Yonker ve ark 2020, Zimmermann ve ark 2020). Diğer hipotezler ise şunları içerir; küçük çocukların solunum yollarında daha düşük COVID-19 viral yüküne yol açabilecek viral girişim, çocukların ve yetişkinlerin solunum yollarında ACE-2 reseptörünün (SARS-CoV-2 reseptörü) farklı miktarda ekspresyonu, önceden var olan çapraz reaktif antikor, güçlü erken mukozal bağışıklık tepkisi, canlı aşıların hedef dışı koruyucu etkileri, çocuklarda yetişkinlere göre nispeten daha sağlıklı kan damarları, yaşamın ilk yıllarında adaptif immün yanıtlardaki gelişimsel farklılıklar ve nazofaringeal mikrobiyomda yaşa bağlı farklılıklar yer alır (Yonker ve ark 2020, Zimmermann ve ark 2020). Tüm bu hipotezler kanıtlanamamıştır ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.1.13 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Semptomatik COVID-19 olan çocuklarda laboratuvar bulgular değişkenlik gösterir. Çocuklarda tam kan sayımı incelemesinde, beyaz küre sayısı normal veya azalmış olabilir. 171 pediatrik COVID-19 vakasından oluşan bir seride, hastaların %26,3'ünde lökopeni; %3,5'inde lenfopeni bildirilmiştir. C-reaktif protein (CRP) seviyeleri normal veya yüksek olabilir. Şiddetli veya kritik vakalara hepatik enzim ve kas enziminde yükseklik ve yüksek D-dimer seviyeleri görülebilir (Carlotti ve ark 2020, Chan ve ark 2020). Çocuklarda lenfopeni, transaminaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, CRP, sedimentasyon, prokalsitonin, interlökin-6 (IL6), D-dimer ve ferritin artışı kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (Goyal ve ark 2020).

2.1.1.13.1 Akciğer Grafisi Bulguları

Hastalığın erken döneminde akciğer grafisi normal olabilir. Bunun yanında ciddi vakalarda tek taraflı veya bilateral multifokal yamasal buzlu cam opasiteler ve eşlik konsolidasyonlar görülebilir (Irfan ve ark 2020). Çocuklarda COVID-19 ilişkili PAAG bulguları Tablo 2.1.9’da özetlenmiştir:

Tablo 2.1.9 Çocuklarda COVID-19 İlişkili Akciğer Grafisi Bulguları

Bulgu

Normal

Tek taraflı ya da bileteral multifokal yamasal buzlu cam opasiteler

Konsolide alanlar

2.1.1.13.2 BT Bulguları

COVID-19 tanılı çocuklarda BT çekilmesine, yetişkin hastalara oranla daha az ihtiyaç duyulmaktadır. Radyasyon riski nedeniyle de daha temkinli yaklaşılmaktadır bu yüzden çoğu hastada çekilmemektedir. BT çekilen hastalarda da görüntüleme bulguları değişkendir ve semptomlardan önce mevcut olabilir (Shelmerdine ve ark 2020).

COVID-19 hastalığına bağlı toraks BT’de en sık izlenen karakteristik görüntüleme bulgusu erişkinlerde olduğu gibi buzlu cam opasitelerinin görülmesidir. Bunun yanında tek taraflı bilateral tutulum, buzlu cam opasiteleri, alt lob ve posterior tutulum, konsolidasyon, lineer opasite, vasküler genişleme, kaldırım taşı manzarası, halo işareti, ters halo işareti, hava bronkogramları gibi bulgular görülebilir. Bu bulgular dışında atipik tutulumlar da görülmektedir (Kwee 2020).

COVID-19 tanısı almış 3670 çocuğun görüntülenmesini içeren bir çalışmada, hastaların yüzde 44’ünde PAAG’de veya BT’de bulgu saptanmıştır (Irfan ve ark 2020). COVID-19 tanısı alan ve toraks BT çekilen 1026 çocuğun araştırıldığı ayrı bir meta-analizde, %36 oranında hastanın BT bulguları normal saptanmıştır. Hastaların %28’inde akciğer tutulumu iki taraflıdır. Hastalarda %37 oranında buzlu cam yoğunlukları ve konsolidasyon veya %22 oranında pnömonik infiltrasyon tespit edilmiştir. Diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına özgü bulgular (örneğin, hiperinflasyon, peribronşiyal işaretler) bildirilmemiştir (Nino ve ark 2021). Çocuklarda COVID-19 ilişkili Toraks BT bulguları Tablo 2.1.10’de özetlenmiştir:

Tablo 2.1.10 Çocuklarda COVID-19 İlişkili Toraks Tomografi Bulguları

Toraks BT Bulguları

Tek taraflı veya bileteral yamasal tutulum

Buzlu cam opasiteleri

Periferik ve subplevral tutulum

Konsolidasyon, plevral efüzyon

2.1.1.14 COVID-19’da Tanı

COVID-19’un tanısall yaklaşım temas varlığı, klinik bulgular ve vaka tanım kriterlerine göre başlar. Vaka tanımı her ülkenin epidemiyolojik özelliklerine göre değişmektedir. Vaka tanımına uyan olgularda nükleik asit amplifikasyon testleri, radyolojik görüntülemeler, immün identifikasyon teknolojileri, immünoglobulin M ve G (IgM ve IgG) serolojik testleri tanıyı doğrulamaya yardımcı olur, başlangıç tanı testi olarak kullanılır (DSÖ 2020, Zhifeng ve ark. 2020). Bu testler SARS-CoV-2’nin RNA’sının özgül dizilerininin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması yöntemine dayanır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022). Çocuklarda hangi durumlarda PCR testi alınması gerektiği “T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi”nde yayınlanmıştır. Bu rehbere göre epidemiyolojik özellikler, temas öyküsü, hastanın şikayet ve semptomları, gebe anne pozitifliği gibi faktörler çocuklarda PCR testi alınmasını gerektiren durumlardır. Spesifik antikor yanıtlarının gösterilmesi gibi testlerde dolaylı olarak tanıya katkıda bulunur. Doğrudan tanı, aktif bir enfeksiyon için altın standart iken, spesifik anti-SARS-CoV-2 antikorlarının tespiti hem tanı hem de virüsle karşılaşmanın tanımlanması için önemli bir göstergedir. Çocuklardan test istenmesi gereken durumlar Tablo 2.1.11’de gösterilmiştir:

Tablo 2.1.11 Çocuklarda COVID-19 testi istenen durumlar

I-Epidemiyolojik Özellikleri	<ol style="list-style-type: none">Hane halkının değerlendirilmesi:<ul style="list-style-type: none">Aynı hane halkı içerisinde, son 14 gün içerisinde, solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırışı olanaynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan,aynı hane halkı içerisinde ateşi ve öksürüğü olanateşli veya ateşsiz solunum sıkıntısı şikayetleri olan birisinin varlığındaCOVID-19 tanısı alan birisi ile temas hikayesinin Varlığında
II-Şikayet ve Semptomlar	<ol style="list-style-type: none">Çocuğun ateş hikayesinin varlığı ya da ölçülen ateş değerinin 38 C veya üzerinde olmasıAkciğer dinleme bulgularının varlığıTakipne varlığıYeni başlangıçlı öksürük varlığıOda havasında, oksijen saturasyonunun %92 veya daha düşük olması
COVID-19 testi istenen durumlar;	PCR istenen <ol style="list-style-type: none">I ve II'den en az birer tanesinin varlığıII'den en az ikisinin varlığı (her bir madde için, başka bir nedenle ilişkili olduğunun kesin olarak gösterilememesi)Aynı hane halkı içerisinde 2 veya daha fazla sayıda COVID-19 tanısı alan kişi varlığı9 aydan küçük, COVID-19 tanısı alan anne bebekleriGebeliği döneminde, COVID-19 tanısı alan anne bebekleri

(T.C. Sağlık Bakanlığı 2022)

2.1.1.15 COVID-19'da Tedavi

COVID-19 hastalığının spesifik tedavisi yoktur. Hastalığın yönetiminde öncelikli olarak enfeksiyonun önlenmesi, gereklilik halinde oksijen ve yapay solunum desteği önerilmektedir. COVID-19'da etkin tedavi yaklaşımları ile ilgili erişkinlerde yeni çalışmalar bulunmakla birlikte, çocuklarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Çocukluk çağında karşılaşılan SARS-CoV-2 pozitifliği vakalarında özgün bir tedavi önerisi yoktur (Pascarella ve ark 2020). Asemptomatik ve klinik seyri hafif olan vakalarda sıvı desteği ve semptomatik tedavi önerilmektedir. Çocuklarda tipik olarak hafif COVID-19 seyri göz önüne alındığında, çoğu vaka için tek başına destekleyici bakım önerilmektedir (Perikleous ve ark 2020).

Hipoksi mevcutsa veya solunum sıkıntısı semptomları ortaya çıkarsa hastalığın ciddiyetine göre genellikle maske ile oksijen, yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi (YANKO) veya invaziv olmayan ventilasyon (continious positive airway pressure (CPAP), bi-level positive airway pressure (BİPAP)) ile oksijen tedavisi gerekebilir. Hastalar prone pozisyonundan fayda görmektedir. Hala yeterli arteriyel O₂ seviyesine ulaşamaması ve akut akciğer hasarı gelişmesi durumlarında invaziv mekanik ventilasyon ve entübasyon endikedir. Gerekirse ekstra korporeal membran oksijenasyonu uygulanabilir (Shen ve ark 2020).

2.1.1.15.1 Antiviral Tedaviler

Bugün için SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkinliği kanıtlanmış veya kuvvetli bilimsel veriler ile gösterilmiş bir antiviral tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Yetişkin COVID-19 hastalarında remdesevir tedavisinin iyileşmeyi kısalttığı ile ilgili yayınlar vardır, çocuk hasta grubunda ise net bir kanıt yoktur (Beigel ve ark 2020). Ayrıca çocuk hastalarda COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin, azitromisin, lopinavir, ritonavir önerilmemektedir (Carlotti ve ark 2020).

2.1.1.15.2 Antikoagülan Tedavi

Solunum sistemi ve endotel hücreleri SARS-CoV-2 ile enfekte olunca tromboinflamasyon, akciğerlerde mikrotrombüsler ve bunların sonucu olarak şiddetlenen klinik görülebilir. Önemli ölçüde artmış D-dimeri olan ve tromboz riski artmış çocuklarda, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi gerekebilir (Shen ve ark 2020). Antikoagülan tedaviye kontrendike bir durum yoksa aşağıdaki üç durumdan ikisinin varlığında tromboprofilaksi önerilir:

- Yoğun bakım yatışı
- MIS-C tanısı
- Venöz tromboemboli risk faktörlerine sahip olmak (santral katater, immobilité, östrojen tedavisi, malignite, otoimmün hastalık, orak hücreli anemi, obezite, nefrotik sendrom, kalp hastalığı, aile öyküsünde veya özgeçmişinde tromboz, herediter trombofili, diyabet) (Carneiro ve ark 2020).

2.1.1.15.3 Antiinflamatuvar tedaviler

COVID-19 enfeksiyonu çoğunlukla hafif klinik seyir gösterse de bazı hastalarda kontrolsüz bir inflamasyon yanıtı oluşturmaktadır. Genelde hastalığın 5-7. günlerinde gerçekleşen bir kırılma noktası vardır. Bu aşamada hastanın iyileşme veya hiperinflamasyon fazına geçerek kötüleşme durumu olabilir. Sitokin fırtınası diye adlandırılan bu durumda antiinflamatuvar tedavilerden faydalanılabilir (Cron ve ark 2020, Frenkel ve ark 2020). Antiinflamatuvar tedavi olarak kortikosteroidler, interlökin-1 antagonistleri, IL-6 antogonistlerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır (Cron ve ark 2020).

DSÖ kılavuzları, kritik hastalığı olan çocuklarda tedavide kortikosteroid kullanımını önermektedir (Lamontagne ve ark 2020, Sterne ve ark 2020). Deksametazon (0,15-0,3 mg/kg/gün, maksimum 6 mg, 10 güne kadar) ilk seçenek olarak önerilmektedir (Henderson ve ark 2021).

COVID-19 nedeniyle artan oksijen gereksinimi ve inflamatuvar belirteçlerin (yüksek LDH, D-dimer, IL-6, IL-2, CRP, ferritin, lenfopeni, trombositopeni, düşük albümin seviyesi) yükselmesi ve kortikosteroidlere yanıt alınamayan olgularda ikincil immünomodülatör tedavi seçenekleri düşünülebilir (Henderson ve ark 2021).

IL-1 inflamasyon ve fibroziste rol alır. Sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) oluşumunda rol alır. Anakinra, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. MAS belirtileri gelişen hastalarda kullanılan tedavilerden biridir. Yarı ömrü kısadır (4-6 saat). Uygulama yolu cilt altı veya damar yoludur. Bu nedenle güvenli kullanım fırsatı sağlar. Şiddetli MAS bulguları olan hastalarda yüksek doz anakinra uygulanır ise tedaviye yanıt alınabildiği gözlemlenmiştir. Anakinra, CRP seviyesini doğrudan etkilememektedir. Bu nedenle akut faz yanıtının CRP düzeyi ile takibi güvenlidir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022).

2.1.1.15.4 Plazmaferez

Uzun süredir uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bir enfeksiyon etkeni ile enfekte olup iyileşen hastaların oluşturduğu antikorların aferez ile alınması ve aktif enfekte hastaya verilmesi işlemiyle yapılır. Tedavi hakkındaki araştırmalar kesinlik kazanmamakla beraber

kontrollü çalışmalar devam etmektedir. Çocuklarda veriler kısıtlıdır ancak hasta bazlı karar verilmesi önerilmektedir (Casadevall ve ark 2020).

2.1.1.16 COVID-19 ve Endotel Hasarı İlişkisi

COVID-19 patogeneğinde diffüz alveoler hasar; enflamatuar infiltratlar, endotelit, pulmoner ve sistemik koagülopatiden kaynaklanan progresif solunum yetmezliği ile karakterize olup, çoklu organ disfonksiyonu ile obstrüktif mikrotrombüs oluşur. Bundan dolayı COVID-19 patogeneğinde endotel hücrelerinin merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Glikokaliks, tüm canlı hücreleri çevreleyen ve hücre ile hücre dışı matris arasında bir tampon görevi gören, glikozile edilmiş lipit-protein karışımlarının karmaşık bir jel benzeri tabakası olarak tanımlanır. Endotelial glikokaliks tabakası, vasküler geçirgenliği, hücre adezyonunu, hemodinamik kayma gerilmeleri için mekanik algılamayı ve antitrombotik ve antiinflamatuar fonksiyonları düzenleyerek vasküler homeostazda kilit bir rol oynar. Mekanik olarak, enflamatuar araçlar, reaktif oksijen türleri, matris metaloproteazlar, glikokaliks fragmanları ve viral proteinler, COVID-19'da endotel hasarına katkıda bulunabilir (Zha ve ark 2022).

Ağır seyreden COVID-19 vakalarında agresif immün yanıtın sonucu olarak endotel hasarı artabilir. Endotel hasarı sonucunda koagülasyon faktörleri artar. Yapılan çalışmalarda saptanan yüksek seviyedeki koagülasyon faktörleri bu hipotezi destekler niteliktedir. Hastaların solunum sıkıntısının esas olarak endotel hasarından dolayı olduğu düşünülmektedir (Marini ve Gattinoni 2020). Endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu, COVID-19'un ciddi komplikasyonlarında kritik rol alır. Endotel aktivasyonu ve işlev bozukluğu aracılı inflamasyon ve anormal pıhtılaşma yaygın olarak bildirilmiş olsa da, SARS-CoV-2'nin neden olduğu doğrudan glikokaliks hasarının mekanizmaları çoğunlukla belirsizliğini korumaya devam etmektedir. Ağır seyreden COVID-19 vakalarında enflamatuar sitokin sinyalini azaltan ve endotel fonksiyonunu iyileştiren terapötiklere ihtiyaç vardır. Bu nedenle, bu yolakları hedeflemek, mevcut endotel hasarını çözmek ve COVID-19 tedavisinde kullanmak çok kıymetlidir (Zha ve ark 2022).

2.1.1.17 COVID-19 ve Endotel Hasarı İlişkisi

COVID-19 patogeneğinde diffüz alveoler hasar; enflamatuar infiltratlar, endotelit, pulmoner ve sistemik koagülopatiden kaynaklanan progresif solunum yetmezliği ile

karakterize olup, çoklu organ disfonksiyonu ile obstrüktif mikrotrombüs oluşur. Bundan dolayı COVID-19 patogeneğinde endotel hücrelerinin merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Glikokaliks, tüm canlı hücreleri çevreleyen ve hücre ile hücre dışı matris arasında bir tampon görevi gören, glikozile edilmiş lipit-protein karışımlarının karmaşık bir jel benzeri tabakası olarak tanımlanır. Endotelial glikokaliks tabakası, vasküler geçirgenliği, hücre adezyonunu, hemodinamik kayma gerilmeleri için mekanik algılamayı ve antitrombotik ve antiinflamatuvar fonksiyonları düzenleyerek vasküler homeostazda kilit bir rol oynar. Mekanik olarak, enflamatuvar araçlar, reaktif oksijen türleri, matris metaloproteazlar, glikokaliks fragmanları ve viral proteinler, COVID-19'da endotel hasarına katkıda bulunabilir (Zha ve ark 2022).

Ağır seyreden COVID-19 vakalarında agresif immün yanıtın sonucu olarak endotel hasarı artabilir. Endotel hasarı sonucunda koagülasyon faktörleri artar. Yapılan çalışmalarda saptanan yüksek seviyedeki koagülasyon faktörleri bu hipotezi destekler niteliktedir. Hastaların solunum sıkıntısının esas olarak endotel hasarından dolayı olduğu düşünülmektedir (Marini ve Gattinoni 2020). Endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu, COVID-19'un ciddi komplikasyonlarında kritik rol alır. Endotel aktivasyonu ve işlev bozukluğu aracılı inflamasyon ve anormal pıhtılaşma yaygın olarak bildirilmiş olsa da, SARS-CoV-2'nin neden olduğu doğrudan glikokaliks hasarının mekanizmaları çoğunlukla belirsizliğini korumaya devam etmektedir. Ağır seyreden COVID-19 vakalarında enflamatuvar sitokin sinyalini azaltan ve endotel fonksiyonunu iyileştiren terapötiklere ihtiyaç vardır. Bu nedenle, bu yolları hedeflemek, mevcut endotel hasarını çözmek ve COVID-19 tedavisinde kullanmak çok kıymetlidir (Zha ve ark 2022).

2.2 Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)

2.2.1 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Epidemiyolojisi

İngiltere'de 2020 Nisan ayı içerisinde çocuklarda, inkomplet Kawasaki hastalığı (KH), bakteriyel sepsis, MAS veya toksik şok sendromu gibi hastalıklara benzer özellikler gösteren olgular bildirildi. Ortak noktası yakın zamanda COVID-19 hastalığı geçirmiş olmalarıydı. Bu yüzden COVID-19 ile ilişkili olduğu düşünüldü (Dong ve ark 2020).

Sonrasında, başta ABD olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinden buna benzer olguların bildiriminde artış gözlemlendi. 2020 yılı mayıs ayının ortalarında ABD Hastalık

Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından ilk kez yeni bir COVID-19 başvuru şekli açıklandı. Ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıt, DSÖ ve ABD hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC) tarafından çocuklarda MIS-C olarak adlandırıldı (CDC 2020, DSÖ 2020). Çoğu hasta çocuk, komplet veya inkomplet KH kriterlerini karşılamaktaydı. İngiltere, New York ve İtalya'dan elde edilen epidemiyolojik verilere dayanarak, toplum içindeki COVID-19 vakalarının en fazla görüldüğü zaman dilimi ile, MIS-C vaka sayısının en çok olduğu zaman arasında birkaç haftalık bir gecikme olduğu da dikkat çekmekteydi (CDC 2020)

Amerikan Romatoloji Koleji, 2021 yılı Nisan ayında, MIS-C'yi teşhis etmek ve pediatrik SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakalarıyla ilişkili hiperinflamasyonu yönetmek için klinik kılavuzlarını yeniledi (Henderson ve ark 2021).

Gelen ilk raporlarda, hastaların birçoğunda gastrointestinal ve sistemik semptomlara ek olarak miyokardiyal disfonksiyon ve koroner arter tutulumu da vardı. Hastalarda dirençli ateş, inflamatuvar parametlerde yükseklik, nötrofili, lenfopeni, organ tutulumu kanıtı, hipoksemi, hipotansiyon, karın ağrısı, döküntü, konjonktivit, miyokardit gibi bulgular görülmekteydi (Lu ve ark 2020, Zimmermann ve ark 2020, Çiftdoğan ve ark 2022,). Whittaker ve arkadaşları İngiltere'de benzer semptomlar ile başvuran 58 çocuk tanımladılar. Bu hastaların 45'inde mevcut veya önceki COVID-19 enfeksiyonu kanıtı vardı. Olguların hepsinde ateş mevcuttu, diğer bulgular kusma (%45), karın ağrısı (%53), ishal (%52), döküntü (%52) ve konjonktivit (%45) dahil olmak üzere spesifik olmayan semptomlardı. Vakaların çoğunda SARS-CoV-2 ile enfeksiyon ya da temas öyküsü olmakla birlikte, PCR testleri negatifti. Diğer etiyolojik ajanlar dışlanan bu çocuklarda COVID-19 IgM ve/veya IgG antikor pozitif saptandı (Whittaker ve ark 2020).

MIS-C için araştırılan bir çocuk, klinik görünümü açıklayabilecek diğer enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan (malignite vb.) etiyolojiler açısından da değerlendirilmelidir. MIS-C ve COVID-19'da hiperinflamasyona yönelik tanı ve tedavi için son güncelleme Ekim 2021'de yapıldı (Henderson ve ark 2020).

2.2.2 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Patofizyolojisi

MIS-C'nin patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Enfeksiyon sonrası otoimmün aracılı bir inflamatuvar süreç bir süperantijen yanıtı tarafından başlatılan sitokin fırtınası ve COVID-19 viral antijenlerine maruz kalmaya karşı düzensiz bağışıklık yanıtı

hipotezleri öne sürülmüştür. Literatürde her üç teoriyi de destekleyen veriler vardır ve altta yatan etiyolojinin çok faktörlü olduğu görülmektedir (Feldstein ve ark 2021)

MIS-C, KH, toksik şok sendromu, MAS ve sitokin salınım sendromu ile patofizyolojik benzerlikleri olan ciddi bir sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyon, belirli ilaçlar ve immünoşüpresyon dahil olmak üzere birçok faktör tarafından başlatılabilen inflamasyon sitokin salınım sendromu olarak tanımlanırken, ağır vakalara da sitokin fırtınası denmektedir (Henderson ve ark 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, ACE-2 reseptörünün virüsle bağlanması, konak hücrelerine giriş ve ardından onun replikasyonuna ve enfeksiyona yol açar. COVID-19'un aktif fazı sırasında, MIS-C hastaları genellikle asemptomatiktir ya da hafif solunum semptomları vardır; bununla birlikte, SARS-CoV-2'ye maruz kaldıktan üç ile dört hafta sonra T lenfositlerin güçlü aktivasyonu ile sitotoksik aktivitenin artmasına bağlı sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezliği görülmektedir. Ayrıca, monositler, makrofajlar, T hücreleri, DNA, proteinler ve lipidler gibi makromolekülleri değiştiren reaktif oksijen türlerini artırarak oksidatif stresi desteklediği, endotel hücrelerini tanıyan otoantikorların varlığı ile hücre hasarını artırdığı ve MIS-C'ye özgü endotel disfonksiyonuna ve çoklu multi organ hasarına yol açtığı düşünülmektedir (Consiglio ve ark 2020).

2.2.3 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Kliniği

Yapılan çalışmalarda COVID-19 geçirdikten yaklaşık 4-6 hafta sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (Toubiana ve ark 2020). Enfeksiyondan belli süre sonra gelişmesi nedeniyle gecikmiş hiperinflamatuvar sendrom olarak düşünülmelidir. MIS-C, çocuklarda akut enfeksiyonun doğrudan etkisinden daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Williams ve ark 2022). Her yaş grubunu etkileyebilse de özellikle 6-12 yaş grubu ve erkek çocuklarını daha çok etkilemektedir (Patel 2022). Ateş, bulantı, kusma, ishal başvuru sırasında en sık karşılaşılan semptomlardır. Kardiyovasküler şok ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar MIS-C hastalarının belirli bir kısmında görülmektedir. MIS-C COVID-19 enfeksiyonun asemptomatik, hafif veya ağır olmasından bağımsız olarak gelişebilir (Belhadjer ve ark 2020, Levin ve ark 2020, Feldstein ve ark 2021).

2.2.4 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Laboratuvar Bulguları

MIS-C'li hastaların laboratuvar bulguları da hiperinflamasyonu destekler şekildedir. Artmış CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, D-dimer, ferritin, prokalsitonin ve laktat dehidrogenaz seviyeleri sıklıkla karşımıza çıkar. Bunun yanında birçok hastada lenfopeni, nötrofili, trombositopeni ve hipoalbuminemi vardır. Kardiyak tutulum olması durumunda ise troponin ve proBNP düzeylerinde artış izlenir (Patel 2022).

Çocuklarda akut MIS-C'yi COVID-19'dan ayırt edici özellikleri arasında endotelial hiperinflamasyon ve vaskülit yer alır. Bunlar, virüsün proinflamatuvar modülatörler tarafından yönetilen endotel hücreleri üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklanmaktadır. Bununla beraber venöz/arteriyel tromboza neden olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı hastaları erken dönemde teşhis edebilmek ve spesifik tedaviler oluşturmak için endotel hasarı olan hastaları erken dönemde saptamak önem arz eder (Gelzo ve ark 2022). MIS-C hastalarında özellikle pulmoner düzeyde vaskülit ve mikrotromboz gözlenmiştir (Duarte-Neto ve ark 2021).

MIS-C tanısı almış 1208 çocuğun da içinde olduğu COVID-19 tanısı almış 0 ila 19 yaş arası 9335 çocuğu içeren 66 çalışmanın meta-analizinde hastaların %54'ünde CRP yüksekliği, %47'sinde ferritin yüksekliği, %37'sinde LDH yüksekliği, %35'inde D-dimer yüksekliği, %21'inde prokalsitonin yüksekliği, %19'unda sedimentasyon yüksekliği, %20'sinde lökositoz, %19'unda lefositopeni, %8'inde lenfositoz, %30'unda yüksek serum aminotransferazları, %25'inde yüksek kreatin kinaz miyokard bantı (CK-MB) saptanmıştır (Irfan ve ark 2020).

Tanı sırasında proBNP ve/veya troponin T yüksekliği olan hastalarda, bu laboratuvar parametreleri normale dönene kadar hastalar izlenmelidir. Hastanede takip edilen olgularda 48 saatte bir elektro kardiyografi çekilmelidir. İletim anormallikleri varsa, takip sırasında Holter monitörizasyonu düşünülmelidir. Tanı anında ve klinik takip sırasında ekokardiyografi ile ventriküler fonksiyonları, perikardiyal efüzyon ve koroner arter boyutlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır (Henderson ve ark 2021).

2.2.5 Multisistem İnflamatuar Sendrom ve Kawasaki Hastalığı'nın Benzer ve Farklı Yönleri

MIS-C ve KH arasındaki benzerlikler ve farklılıklar değerlendirildiğinde gözlerde kızarıklık, orofaringeal bulgular (kırmızı ve/veya çatlamış dudaklar, çilek dili), döküntü, şiş ve/veya eritemli eller ve ayaklar ile servikal lenfadenopati dahil klinik özellikleri benzerdir. KH akut ateşli fazı, tüm orta büyüklükteki arterlerde ve birçok organ ve dokuda sistemik inflamasyona yol açar. MIS-C olgularında hepatit, interstisyel pnömoni, aseptik menenjit, koroner arter vaskülit, miyokardit, perikardit, valvülit, piyüri, pankreatit ve lenfadenopati gibi tablolara neden olan lokal ve sistemik hasar görülebilir. MIS-C'nin KH ile benzerliği dikkatleri üzerine çekse de farklı yönleri de vardır (Whittaker ve ark 2020). MIS-C'de yaygın olarak ateş, döküntü, konjonktivit, gastrointestinal semptomlar ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna bağlı şok görülebilir. Laboratuvar özellikleri arasında lenfopeni, belirgin inflamasyon (nötrofili, artmış CRP, prokalsitonin ve ferritin), koagülopati (artmış D-dimer) ve miyokardiyal disfonksiyon (yüksek troponin ve proBNP) yer alır (Feldstein ve ark 2021). Daha şiddetli vakalarda ekokardiyografi, şoka yol açan miyokardiyal işlev bozukluğunu gösterebilir; ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerekebilir. KH'nda olduğu gibi, vakaların %15-25'inde koroner arter dilatasyonu veya anevrizmaları görülebilir (Whittaker ve ark 2020). KH'na göre koroner arter lezyonu şiddeti daha hafiftir ve daha çabuk iyileşir (Singh-Grewal ve ark 2020). MIS-C ve KH'nın karşılaştırılması Tablo 2.2.1'de gösterilmiştir:

Tablo 2.2.1 Multisistem İnflamatuar Sendrom ve Kawasaki Hastalığının Karşılaştırılması

	MIS-C	KH
Prezentasyon Yaşı	6-12 yaş	<5 yaş
Cinsiyet	Erkek>Kız	Erkek>Kız
Başvuru Şikayeti	Ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma	Kızarıklık, konjonktivit, oral mukozal değişiklikler
Kardiyovasküler Tutulum	Miyokardit, Sol ventrikül disfonksiyonu, Koroner arter anevrizması	Koroner arter anevrizması

2.2.6 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Tanı

MIS-C tanı algoritması Tablo 2.2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2.2 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Tanı Kriterleri

CDC ‘nin Vaka Tanımı (yaş <21 yıl)	DSÖ Vaka Tanımı (yaş 0 -19 yıl)	Royal Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji Vaka Tanımı
4 bulgunun tümü	4 bulgunun tümü	4 bulgunun tümü
1. Ateş ≥ 38 veya subjektif ≥ 24 saat	1. Ateş >3 gün	1. Ateş
2.Laboratuvar inflamasyon bulguları (CRP, sedimentasyon, fibrinojen, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6, nötrofili ve hipoalbuminemi)	2. Artmış inflamatuvar belirteçler (sedimentasyon hızı, C-reaktif protein veya prokalsitonin)	2. Artmış inflamatuvar belirteçler (nötrofili, artmış CRP ve lenfopeni)
3. Hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık	3. Başka bir mikrobiyal neden olmaması	3. Tek veya çoklu organ disfonksiyon kanıtı
4. ≥ 2 Organ sistem tutulumu (kardiyak, renal, solunum yolları, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik ve nörolojik) Başka olası tanı olmaması	4. Multisistem tutulumu (raş, bilateral nonpürülan konjonktivit, mukokutanöz inflamasyon, hipotansiyon veya şok, kardiyak disfonksiyon [perikardit, valvulit ve koroner anomali (ekokardiyografi tanısı veya yükselmiş BNP), koagülopati (artmışPT, PTT, D-dimer) ve akut GI semtomlar (diyare, kusma karın ağrısı)	4. Diğer mikrobiyal nedenlerin dışlanması, bakteriyel sepsis, stafilokokkal veya streptokokkal toksik şok sendromları ve miyokardit ile ilişkili enterovirüs gibi enfeksiyonlar (bu araştırmaların sonuçlarını beklemek uzman tavsiyesini geciktirmemeli)
SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti şu şekilde tanımlanır: 1. Pozitif PCR, seroloji, veya antijen testi	SARS-CoV-2 enfeksiyonu, PCR, seroloji veya antijen veya COVID-19’lu bireyle temas	SARS-CoV-2 PCR testi, pozitif veya negatif*

BNP: brain natriuretic peptide, COVID-19: coronavirus disease 2019, KH:Kawasaki hastalığı; LDH, laktat dehidrogenaz; PCR, polimerase chain reaction; PT, protrombin zamanı; PTT, parsiyel tromboplastin zamanı ve SARS-CoV-2, ciddi akut respiratuvar sendrom koronavirüs 2.

*Royal Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji belgesinde ek özellikler ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

2.2.7 Multisistem İnflamatuvar Sendrom Tedavisi

Tedavide MIS-C’nin KH ile benzerliği nedeni ile KH tedavi protokolüne benzer tedavi planı Amerikan Romatoloji Derneği tarafından önerilmektedir (Henderson ve ark

2021). Hastalara bölünmüş dozlar halinde 2 gr/kg'dan yüksek doz intravenöz immüoglobulin (İVİG) ve 2 mg/kg/gün dozunda kortikosteroidler ile tedavi önerilmektedir. Kortikosteroidlerin, İVİG'e kıyasla MIS-C hastalarının ateş eğrisi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İVİG verilmeden önce hastanın kardiyak fonksiyonları ve sıvı dengesi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede patolojik bulgu saptanan olgularda, İVİG infüzyon hızı yavaşlatılabilir, tedavi iki güne bölünmüş dozlar halinde verilebilir ve/veya aşırı hacim yüklenmesini önlemek için diüretikler düşünülebilir (Henderson ve ark 2020, Feldstein ve ark 2021). Kortikosteroid tedavisi, nispeten komplike olmayan vakalarda 2-3 hafta, daha karmaşık vakalarda 4-8 hafta boyunca azaltılarak kullanılır (Patel 2022). Seçilmiş olgularda anakinra, infliksimab ve tosilizumab kullanılabilir (Henderson ve ark 2021).

MIS-C, KH, toksik şok sendromu, MAS, hemofagositik lenfohistiyositoz ve diğerleri gibi diğer pediatrik enflamatuvar multisistemik sendromlarla bazı klinik özellikleri paylaşır. Bunun yanında farklı etyolojilere rağmen ortak enflamatuvar yolakların aktivasyonu ve düzensizliği klinik hastalığa yol açtığı için bu örtüşme beklenebilir. Bu nedenle, MIS-C'de çok sayıda nonspesifik inflamasyon belirteci bildirilmiş olmasına rağmen, henüz hiçbiri bu sendrom için duyarlı veya spesifik değildir (Pouletty ve ark 2020, Toubiana ve ark 2020).

Kanıtlanmış trombozu olan MIS-C hastaları, tromboz çözülene kadar üç ay boyunca düşük doz asetil salisilik asit (ASA) ve terapötik antikoagülasyon almalıdır. MIS-C olgularında düşük doz ASA, (3-5 mg/kg/gün) tedavisi başlanması önerilmektedir. Aktif kanaması olan, önemli kanama riski olan ve/veya trombosit sayısı $\leq 80.000/mm^3$ olan hastalarda ASA ile tedaviden kaçınılmalıdır. Santral venöz kateter varlığı, >12 yaş, malignite, yoğun bakım ünitesine yatış ve yüksek D-dimer seviyesi (normalin 5 katından yüksek olması) MIS-C'de tromboz gelişimi için bağımsız risk faktörleridir. MIS-C'li çocuklarda, kanama riski göz önüne alınarak hastanın klinik seyrine göre antikoagülasyon tedavisi düşünülmelidir. Tanıdan 4-6 hafta sonra trombozun tekrar değerlendirilmesi önerilir. Tromboz görülmez ise antikoagülasyon tedavi sonlandırılabilir (Henderson ve ark 2021).

MIS-C olgularında miyokard tutulumu yüksek oranda bildirildiğinden kardiyak enzimler, elektro kardiyografik ve ekokardiyografik inceleme ile birlikte kardiyak monitörizasyon yapılarak tedavi planlanmalıdır. Sıvı ve elektrolit desteği yapılırken eşlik

edebilecek miyokardit tablosu göz önüne alınarak sıvı resüsitasyonunda dikkatli olunmalıdır.

İlk immünomodülatör tedaviye rağmen MIS-C'li olgularda dirençli ateş ve/veya önemli organ yetmezliği bulguları var ise tedaviye dirençli hastalık olduğu kabul edilir. Hastalarda yüksek doz kortikosteroidler, anakinra veya infliksimab tedavilerine geçilebilir. İVİG ve kortikosteroid tedavisi almasına rağmen dirençli hastalığı olan MIS-C hastaları için yüksek doz anakinra (4 mg/kg/gün) kullanımı düşünülebilir. Anakinra tedavisi MIS-C olgularında; İVİG ve kortikosteroidlere dirençli MAS olan hastalarda veya kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı için kontrendikasyonu olan hastalarda önerilmektedir. İnfliksimab (5-10 mg/kg/gün), İVİG ve kortikosteroidlere dirençli MIS-C tedavisinde veya uzun süreli kortikosteroid kullanımına kontrendikasyonu olan hastalarda anakinraya alternatif bir biyolojik ajan olarak düşünülebilir. İnfliksimab'ın, MIS-C ve MAS özelliklerine sahip hastaları tedavi etmek için kullanılması önerilmemektedir (Henderson ve ark 2021).

2.3 Asimetrik Dimetil Arjinin

2.3.1 Genel Bakış

Dimetilarjininler ilk olarak 1970 yılında insan idrarından elde edilmiştir (Kakimoto ve ark 1970). Dimetilarjinin, ADMA ve SDMA olarak iki gruba ayrılır. ADMA ve SDMA birbirlerinin izomerleridir. ADMA endotel hücrelerinden sentezlenen, özellikle plazmada bulunan bunun yanında idrar ve dokularda da bulunabilen bir aminoasittir (Cooke 2004). ADMA insanda izole edilmeden çok önce yirminci yüzyılın başlarında Valance ve arkadaşları (1992) tarafından, eNO sentezinin doğal bir inhibitörü olarak tespit edilmiştir. SDMA, ADMA'nın yaptığı gibi NOS aktivitesine doğrudan inhibe etmez, ancak L-arginin taşınmasının güçlü bir rakibidir (Closs ve ark 1977). Bunun yanında Ayrıca SDMA, henle kulbundan L-arginin alımını bozar. Bu iki etkisinden dolayı NO sentezini engellediğini düşünülmektedir (Tojo ve ark 1997).

ADMA ile ilgili bilgiler daha çok yetişkin çalışmalarından öğrenilmiştir. Pediatrik hastalarla ilgili çalışmalar yetişkin çalışmalarına oranla çok daha az sayıdadır. Endotel fonksiyonu için NO'in önemi düşünüldüğünde NOS'tan NO üretimi aşamasında ADMA etkin bir konumdadır. Klinik önemi de buradan gelmektedir. ADMA ve SDMA'nın endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, oksidatif stres, inflamasyon, üremi, apopitoz, otofaji

ve bozulmuş immünolojik fonksiyon patogenezlerinde rol aldığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Bode-Böger ve ark 2006, Schepers ve ark 2009, Schepers ve ark 2011, Huang ve ark 2012, Pekarova ve ark 2013, Park ve ark 2016, Tain ve ark 2017, Shirakawa ve ark 2011)

2.3.2 ADMA Metabolizması

2.3.2.1 ADMA Sentezi

Arjinin birçok biyolojik süreçlerde etkin görev alan non-esansiyel bir aminoasittir. Arjinin rezidülerinin intranükleer posttranslasyonel metilasyonu ile dimetilarjininler oluşur. Bu görevden protein arginin metiltransferaz (PRMT) sorumludur. Bugüne kadar dokuz PRMT geni tespit edilmiştir. PRMT'ler tip I, tip II veya tip III aktiviteye sahip enzimler olarak sınıflandırılmıştır. PRMT 1-3-4-6-8 tip 1, 5-9 ise tip 2 olarak isimlendirilir (Tain ve ark 2017). Tip I PRMT ADMA sentezinden sorumlu iken tip II SDMA sentezinde görev alır. PRMT enzimleri S-Adenozil metionin (SAM)'den metil grubunu L-arjinine ekler. SAM burada metil vericisi olarak görev alır. Metillenen L-arjinin ile ADMA, SDMA, L-monometil arjinin (L-NMMA) sentezlenir. Bunlar sentezlendikten sonra serbest bırakılınca hücre dışı boşluğa ve dokulara geçebilir. Sonuç olarak üretim yeri ve etki yeri farklı olabilir. SDMA ve L-NMMA, ADMA'nın izomerleridir (Raijmakers ve ark 2007). Oluşan ADMA ve L-NMMA biyoajanlar NOS enziminin 3 formu olan nNOS, eNOS ve iNOS'u yarışmalı olarak inhibe eder. Bu olay reversibl'dır bundan dolayı arjinin paradoksu olarak adlandırılır. Fizyolojik koşullarda NOS, L-arginini substrat olarak kullanır ve NO üretir. Hücre içi ADMA konsantrasyonu normalin üzerine ulaştığında L-arginin ile rekabete girer ve NO üretimini azaltır. Bu koşullarda ekzojen olarak L-arginin eklenmesi, ADMA'yı hücre içinde yer değiştirir ve fizyolojik L-arginin-ADMA oranını NO üretimini eski haline getirmeye yetecek bir düzeye geri getirir. Bu bilgiler ışığında NO biyosentezi, o bölgedeki L-arginin ADMA oranına bağlıdır. Peptitil arginin deaminazlar arginin kalıntılarının sitriline dönüştürülerek metilasyonunu bloke etmek suretiyle ADMA ve SMMA sentezini engelleyebilirler (Rysz ve ark 2017).

2.3.2.2 ADMA ve SDMA'nın Miktarının Belirlenmesi

ADMA ve SDMA normal konsantrasyon aralığı oldukça dardır. Normal ile hafif yüksek konsantrasyonların ayırt edilmesi oldukça zordur. Bundan dolayı ölçümlerde kullanılan tetkikler önemli hale gelir. Bugüne kadar, ADMA ve SDMA düzeylerinin

tespitine yönelik birçok teknik tanımlanmıştır. Bunlar arasında yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Teerlink ve ark 2002), gaz kromatografisi, kütle spektrometrisi (MS) (Tsikas ve ark 2011), kütle spektrometrik tespitli sıvı kromatografisi (Martens-Lobenhoffer ve ark 2005, Hui ve ark 2012), ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Boelaert ve ark 2016) ve enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) (Schulze ve ark 2004) yer alır. HPLC tabanlı yöntemler, plazma ve idrar gibi biyolojik sıvılarda ADMA ve SDMA düzeylerini değerlendirmek için en yaygın kullanılan tekniklerdir. Ancak HPLC yöntemlerinin tamamlanması zaman alır. MS tabanlı yöntemler oldukça hassastır. Bunun yanında ELISA yöntemleri, ADMA konsantrasyonlarını olduğundan fazla tespit etme eğilimindedir (Martens-Lobenhoffer ve ark 2005, Horowitz ve ark 2007). Bunca yöntemle rağmen ADMA ve SDMA düzeylerinin klinik uygulamada rutin olarak güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için standartlaştırılmış ve basitleştirilmiş tekniklere ihtiyaç vardır.

2.3.2.3. ADMA'nın Vücuttan Uzaklaştırılması

Sağlıklı bir yetişkin vücudunda günde yaklaşık 60 mg ADMA sentezlenir. ADMA'nın katabolizması 3 ana şekilde olur (Ogawa ve ark 1989):

- 1) ADMA'nın dimetilarginin dimetilamino hidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrülün ve dimetilaminlere yıkılmasıdır. %90'dan fazlası bu yolla yıkılır.
- 2) %5 civarında değişmeden böbreklerden atılır.
- 3) %5ten daha az oranda dimetilarginin pirüvat aminotransferaz enzimi tarafından alfa ketoasidlere dönüşür.

ADMA yıkımının düzenlenmesinde yıkımın %90'ından fazlasında görev alan DDAH ana rolü üstlenir. DDAH, böbrek, karaciğer, pankreas ve kan damarlarında salgılanır. Vücutta sürekli bir ADMA üretimi vardır. DDAH, ADMA için spesifiktir ve SDMA'yı etkilemez. Bunun yanında SDMA'nın yaklaşık yarısı böbrek yoluyla atılır. Serbest ADMA, SDMA ve L-arginin plazmada benzer şekilde taşınır ve katyonik aminoasit taşıyıcı (CAT) ailesi yoluyla hücrelerin içine veya dışına taşınabilir (Teerlink ve ark 2009).

Dolaşımdaki ADMA bu nedenle enzimatik bozunma için böbrek, beyin ve karaciğer gibi ana organlara taşınabilir. Bugüne kadar, dimetilarginin DDAH-1 ve DDAH-

2 ile alanin-glioksilat aminotransferaz 2'nin ADMA'yı metabolize ettiği tespit edilmiştir. DDAH-1 ve 2 ADMA'yı sitrülüne ve dimetilamine metabolize eder. (Rodionov ve ark 2014).

ADMA ve SDMA'ya ek olarak, memelilerde üçüncü bir metil arginin kalıntısı olan L-NMMA üretilir. NMMA'nın seviyeleri ADMA ve SDMA'dan çok daha düşük olduğu için, bir NOS inhibitörü olarak işlev görebilmesi dışında, klinik durumlardaki patofizyolojik rolü hakkında çok az bilgi mevcuttur (Raijmakers ve ark 2007).

2.3.3 ADMA Yüksekliği ile Seyreden Klinik Durumlar

ADMA ve SDMA'nın ilk izolasyonundan bu yana, bu iki proteinojenik olmayan amino asidin insan sağlığı ve hastalıklarındaki önemini ortaya koyan önemli kanıtlar olmuştur. ADMA ve SDMA bilinen üremik toksinlerdir ve bu iki toksik amino asidin en bilinen etkisi NO üretimini baskılamasıdır. Yüksek plazma ADMA veya SDMA konsantrasyonları yalnızca tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler hastalık riskini öngörmekle kalmaz, aynı zamanda geniş bir hastalık yelpazesine de ilgilidir. ADMA ve SDMA araştırmalarında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, ADMA ve SDMA düzeylerini eş zamanlı olarak rutin olarak ölçmek için basit ve hassas bir yöntem ihtiyacı vardır. Hedef organlarda ADMA ve SDMA seviyelerini düşürmek için spesifik farmakolojik tedavinin geliştirilmesi hala uzak bir hedeftir ve ADMA ve SDMA'nın hedef organlarda çeşitli hastalıklara neden olan çok işlevli etkilerinin daha derinden anlaşılmasını gerektirir. Buna göre, bilinmeyen biyolojik fonksiyonların aydınlatılmasına ve yüksek ADMA ve SDMA seviyeleri ile bağlantılı hastalıkların tedavisi için etkili stratejilerin geliştirilmesine acil bir ihtiyaç vardır (Raijmakers ve ark 2007).

Plazma ADMA düzeyleri hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, preeklampsi, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik arter hastalıkları, trombotik mikroanjyopati, kronik böbrek yetmezliği, erektil disfonksiyon, şizofreni, inme, yaşlanma ve alzheimer hastalığı gibi pek çok klinik durumda yüksek saptanabilir (Cooke 2004, Vallance ve Leiper 2004).

Daha yüksek bir ADMA konsantrasyonunun, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda daha hızlı böbrek fonksiyonu kaybı, hipertansiyon gelişimi ve daha yüksek mortalite ile bağlantılı olduğuna dair raporlar vardır. Hem ADMA hem SDMA'nın

yüksekliği mortalite ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörleridir (Stanisavljevic ve ark 2022, Karacaer ve ark 2022).

NOS koroner ve periferik arter hastalığı, böbrek yetmezliği olan kişilerde ve ayrıca hiperkolesterolemi gibi risk faktörleri olan kişilerde endotelial disfonksiyondan sorumludur. Hipertansiyon, insülin direnci, yaşlanma, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün bazı hastalıklarda ADMA seviyesinin yükseldiği kanıtlanmıştır (Cai ve Harrison 2000).

Yüksek duyarlılığa sahip CRP, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için risk faktörünün bir biyobelirteci olarak birçok kılavuz tarafından tanımlanmıştır (Böger 2003). CRP ayrıca endotel hücrelerinde eNOS transkripsiyonunu azaltarak NO salınımını azaltır (Pearson ve ark 1994). ADMA yüksekliği ile seyreden durumlar Tablo 2.14'te gösterilmiştir:

Tablo 2.3 ADMA yüksekliği ile seyreden durumlar:

ADMA yüksekliği ile seyreden durumlar	
Hiperkolesterolemi	Periferik arter hastalıkları
Hipertrigliseridemi	Trombotik mikroanjyopati
Hiperhomosisteinemi	Kronik böbrek yetmezliği
Endotel disfonksiyonu,	Eretil disfonksiyon
Ateroskleroz	Şizofreni
İnsülin direnci	İnme
Tip 2 diyabetes mellitus	Pulmoner hipertansiyon
Hipertansiyon	Konjestif kalp yetmezliği
Preeklampsi	Alzheimer hastalığı
Koroner arter hastalığı	Yaşlanma

2.3.3.1. ADMA ve Hiperhomosisteinemi

Homosistein ile ADMA arasındaki ilişki çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Homosisteinin ADMA'nın yıkımında görevli enzim olan DDAH'nın aktif merkezindeki sistein rezidüleri ile etkileşime girerek DDAH aktivitesini inhibe ettiği öne sürülmektedir (Vallance ve Leiper 2004). Bu görüşe göre homosistein enzimin katalitik merkezindeki sülfhidril grupları ile disülfid bağları kurarak, DDAH üzerinde oksidatif atak oluşturur ve enzim aktivitesini azaltarak ADMA düzeyinde artışa neden olabilir (Stühlinger ve ark 2003). Homosistein, aynı zamanda ADMA sentez yolağındaki metilasyon siklusunun bir

parçasıdır. SAM arginin metilasyonunu sağlayan metil donörüdür ve S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH da homosisteine çevrilir (MacAllister ve ark 1996).

Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme ve Alzheimer hastalığı bulunan kişilerde hiperhomosisteinemi ve artmış plazma ADMA konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi gösteren vaka-kontrol çalışmaları bulunmasına rağmen hiperhomosisteineminin ADMA'yı nasıl arttırdığı tam olarak bilinmemektedir (Lentz ve ark 2003).

2.3.3.2 ADMA'nın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

ADMA, NOS inhibisyonu yoluyla NO düzeyini azaltarak, endotel bağımlı gevşemeyi bozar ve kan basıncını yükseltir. NOS inhibisyonu böbrekleri de etkileyerek sodyum ekskresyonunun azalmasına neden olur. ADMA'ya uzun süre maruz kalma, aterogenezi artırır ve hedef organlarda hipertansif hasar oluşturur. ADMA tarafından uzun süre NOS inhibisyonu, sol ventrikül hipertrofisine yol açabilir. ADMA, kalp hızını ve kardiyak outputu düşürür (Kielstein ve ark 2003).

Deneysel ve klinik çalışmalarda ADMA düzeylerindeki küçük değişikliklerin bile vasküler NO üretiminde, vasküler tonusta ve sistemik vasküler dirençte anlamlı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Böger 2003). ADMA düzeyindeki artışlar, kardiyovasküler riskteki artışa önemli katkıda bulunmaktadır. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet, hiperhomosisteinemi gibi koroner kalp hastalığına risk oluşturan durumlarda ve aterosklerotik hastalıklarda ADMA düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır (Böger 2003, Vallance ve Leiper 2004). Klinik olarak sağlıklı 116 kişide yapılan çalışmada yüksek ADMA düzeyleri ile karotid arter intima-media kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Miyazaki ve ark 1999). Orta yaşlı 150 kişiyi içeren başka bir çalışmada yüksek ADMA düzeylerinin, akut koroner hastalık riskini 3,9 kat arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada akut koroner sendrom, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyak hastalıklarda ADMA düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerin ışığında ADMA güçlü nedensel ilişkiler henüz saptanamamış olmasına rağmen yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (Valkonen ve ark 2001).

2.3.4 ADMA ve Endotel Disfonksiyonu

Endotel yapısı, fizyolojik vasküler tonüsün ve vasküler yapının devamını sağlamada merkezi bir rol oynamaktadır. Sağlıklı endotel hücrelerden salgılanan NO bu yapının devamını sağlamada rol oynayan en önemli mediyatörlerdendir (Cai ve Harrison 2000). Güçlü vazodilatör etkisi olan nitrik oksit; trombosit agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücrel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder (Jiang ve ark 2004, Sela ve ark 2005). Ek olarak, NO inflamatuvar ve sitotoksik süreçlerde bulunan süperoksit radikallerin vasküler salınımını azaltır ve düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu inhibe eder. Vasküler sisteme faydalı bu etkileri nedeniyle NO “endojen anti-aterojenik molekül” olarak adlandırılır. ADMA böylesine önemli fonksiyonlara sahip anti-aterojenik bir molekülün sentezini selektif olarak inhibe eder ve NO'nun koruyucu etkilerinden vasküler sistemin faydalanmasını engelleyerek patofizyolojik etkilerini gösterir (Blackwell 2010). NOS'nin endojen inhibitörü olarak ADMA'nın önemi, ilk defa Vallance ve arkadaşları (1992) tarafından son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde tanımlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, artmış ADMA düzeyleri ile endotelial vazodilatör disfonksiyon arasında ilişki birçok kez gösterilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gözlemsel prospektif olan çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Kliniğinde yapıldı. Çalışma protokolü Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 03.04.2020 tarih ve 2020/2332 nolu kararı ile onaylandı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar yönergesine uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun tamamına ve veya ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi, aydınlatılmış onam formları imzalandıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı acil servisine Temmuz 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran PCR pozitifliği ile COVID-19 tanısı konan 98 hasta, MIS-C tanısı alan 21 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak 42 vaka çalışmaya alındı. Hasta grubu COVID-19'u ayaktan geçirenler, servis takibi gerekenler, yoğun bakım takibi gerekenler ve ayrı bir grup olarak MIS-C tanısı alanlar olarak toplam dört gruba ayrıldı. MIS-C hastalarının dördü yoğun bakımda 17'si serviste takip edildi.

Kontrol grubu olarak çocuk sağlığı hastalığı polikliniğine farklı nedenler ile başvuran (rutin sağlam çocuk takibi, halsizlik, solukluk, karın ağrısı vb.) herhangi bir hastalık bulgusu tespit edilmeyen, herhangi bir nedenle kan alınacak, yaşları uyumlu sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Bilinen kardiyovasküler sistem hastalığı, kronik böbrek hastalığı, malignensi, DM, ailesel hipertrigliseridemi, obezite, kronik inflamatuvar hastalık, hipertansiyon, COVID-19 dışında enfeksiyon hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubuna ve kontrol grubuna ADMA düzeyini etkileyip etkilemediği bilinemediği için COVID-19 aşılı hastalar dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kiloları, yatan hastaların yatış süreleri, aldıkları tedaviler, ek hastalık durumu, sonlanım durumu kaydedildi. Ayrıntılı anamnezleri alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yapılan laboratuvar analizleri (hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, koagülasyon testleri, ferritin, D-Dimer, fibrinojen, prokalsitonin, LDH, CRP, troponin, CK-MB, D vitamini, çinko, IL6, pro-B-tipi natriüretik peptid (pro-BNP) düzeyleri hastane otomasyon sisteminden taranarak kaydedildi.

Klinik açıdan COVID-19 enfeksiyonu düşündüren hastalara hastanemizde hem nazofarengial hem orofarengial sürüntü örneğinde rRT-PCR testi çalışıldı. Bu test

sonucunun pozitifliğiyle hastalara COVID-19 tanısı konuldu ve bu hastalardan çalışma kriterlerimizi taşıyanlar hasta grubuna dahil edildi. MIS-C tanısı ise CDC tanı kriterlerine göre kondu (CDC, 2021).

3.1 Serum Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyinin Ölçümü

Çalışmamızda serum ADMA düzeyi ölçümü için E1887Hu katalog numaralı 96-kit içeren ADMA kiti (BTLAB marka) kullanıldı. Bu kit Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi bilimsel araştırma projesi koordinatörlüğünün finansal desteğiyle temin edildi.

Hastalardan ve kontrol grubundan ilk başvuru anında alınan kanlardan artan serumlar 3500 RPM'de 5 dk boyunca santrifüj edilerek toplandı ve analiz yapılana kadar eppendorf tüplerde -80°C'de saklandı. Tüm numuneler 6 aylık sürede toplandı. Katılımcılardan ekstra kan alınmadı, yeterli serum elde edilemeyenler çalışmaya dahil edilmedi. Test gününde, tüm numuneler başlangıçta oda sıcaklığına (15-18°C) ayarlandı; daha sonra homojenize edildi ve ölçüldü.

ADMA düzeyi ELISA yöntemi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında ölçüldü. Kullanılan kitin ölçüm aralığı 200-60000 ng/L arasında (İntra-assay: CV <8%) (CV: Varyasyon Katsayısı) ve sensitivitesi 100,21 ng/L'dir. 80000 ng/L'lik standardın 120 uL'sine, 120 uL standart dilüenti eklemek suretiyle 40000 ng/L konsantrasyonunda standart elde edildi ve diğer standartlar seri dilüsyonla seyreltildi. Elde edilen standartların konsantrasyonları sırasıyla 40000, 20000, 10000, 5000 ve 2500 ng/L olarak hazırlandı. Köre sadece 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklendi. Standart kuyucuklara 50 mikrolitre hazırlanan konsantrasyonlarda standart ve 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklendi. Kör ve standart kuyucukların dışındaki diğer kuyucuklara 40 mikrolitre örnek (serum), 10 mikrolitre anti-ADMA antikoru ve 50 mikrolitre Streptavidin-HRP eklendi. Yapışkan membran ile pleytin üstü kapatıldı ve 37 °C'de 1 saat süreliğine inkübasyona bırakıldı. 25X yıkama solüsyonu ile 25 kez dilüe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların içindeki sıvılar dökülüp her kuyucuk elde edilen yıkama solüsyonuyla 5 kez olmak suretiyle BioTek marka mikro platestrip yıkayıcı (ELx50) cihazında yıkandı. Daha sonra kör de dahil olmak üzere tüm kuyucuklara 50 mikro litre kromojen A ve B eklenip 37°C'de 10 dakika süreliğine inkübasyona bırakıldı. Son olarak tüm kuyucuklara 50 mikrolitre stop solüsyonu eklendi ve

15 dakika içinde plate okuyucuda optik dansite değerinin 450 nm olduğu dalga boyunda BIO-RAD xMark Mikroplate marka spektrofotometre cihazı kullanılarak okuma yapıldı. Okuma sonucunda standartların konsantrasyonları ve optik dansite değerlerine göre standart bir grafik elde edilmiş olup rneklelerin optik dansite değerlerinden yola çıkılarak konsantrasyon değerleri hesaplandı.

3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi

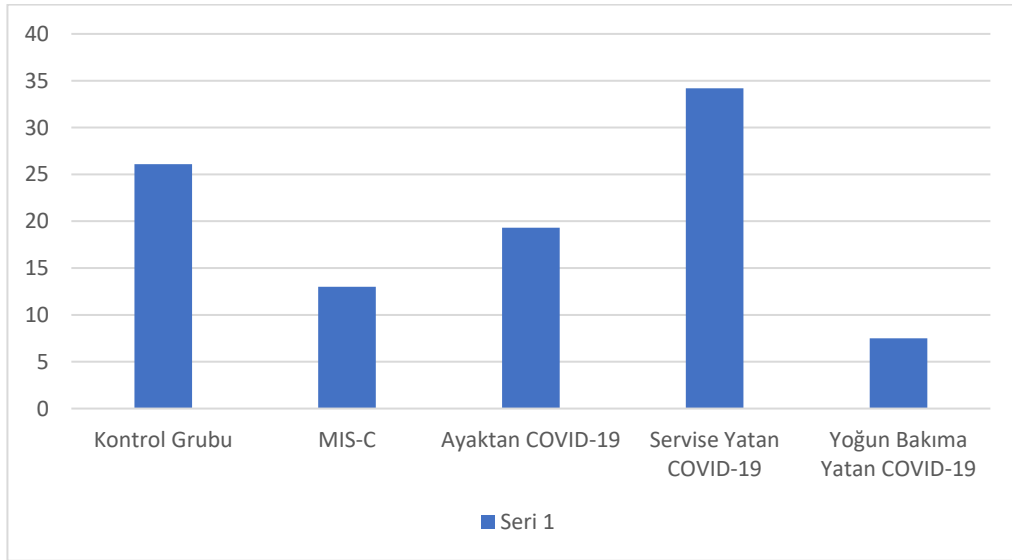
Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. Çeyreklik-3. Çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik veriler arasındaki ilişki Man-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan  ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kruskal-Wallis H testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için post-hoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü yüksek ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretili korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretili korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

ADMA seviyesinin hastalığı öngörmedeki tanısal karar verdirici zellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Temmuz 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında PCR pozitifliği ile COVID-19 saptanan 98 hasta, MIS-C tanısı alan 21 hasta ve 42 kontrol grubu olmak üzere toplam 161 kişi dahil edildi. Hasta grubu hastalığı COVID-19 enfeksiyonunu ayaktan geçirenler, servis takibi gerekenler, yoğun bakım takibi gerekenler ve MIS-C hastaları olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Dahil edilen 98 COVID-19 hastasının 31'i (%31) ayaktan COVID-19 hastası, 55'i (%55) serviste yatan COVID-19 hastası, 12'si (%12) yoğun bakıma yatan COVID-19 hastası idi (Şekil 4.1).

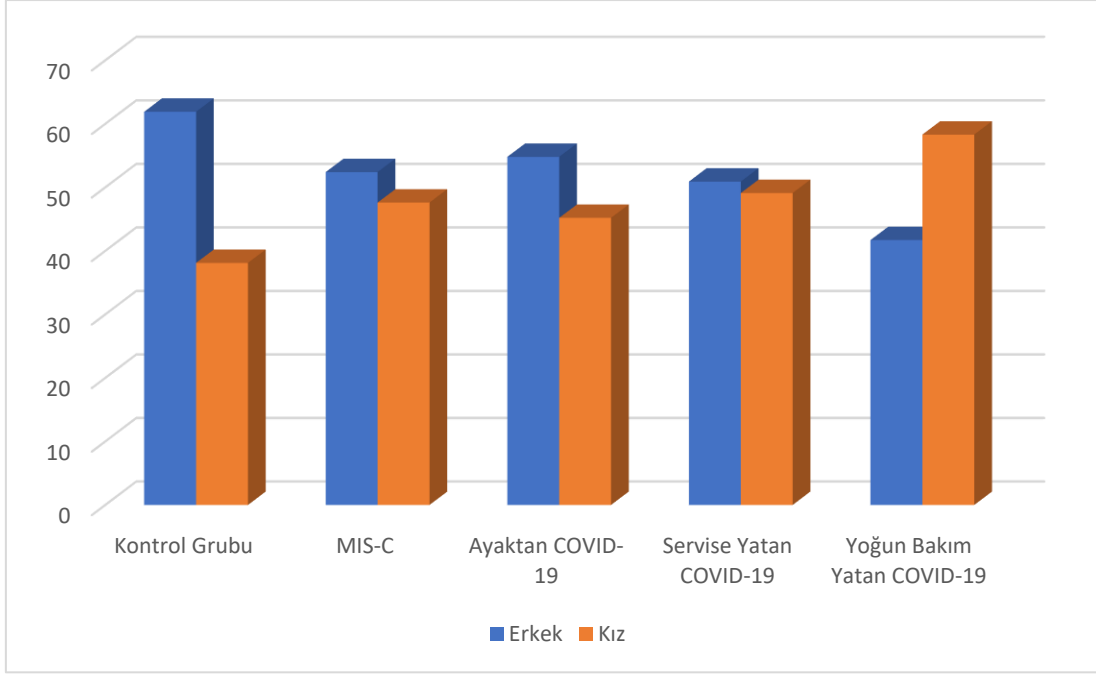
Çalışmanın yaş ortalaması $108,74 \pm 65,89$ ay, yaş ortancası 120,00 ay (53,00-162,00 ay)'dı. Toplam çalışma grubunun 87'si (%54,0) erkek, 74'ü (%46,0) kızdı.



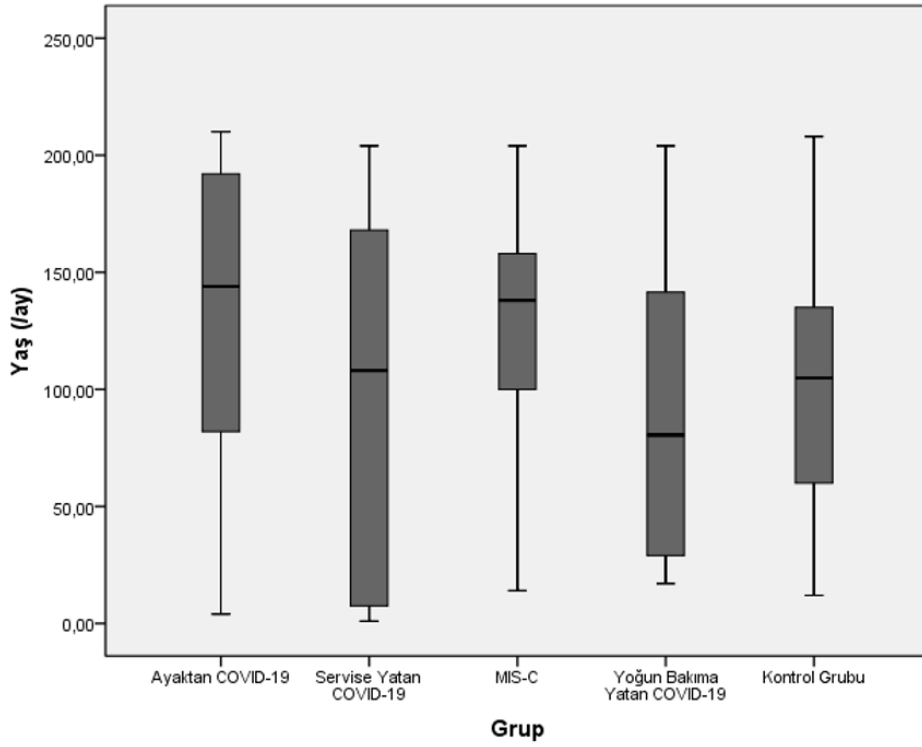
Şekil 4.1 Çalışma grubunun dağılımı

Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 17'si (%54,8) erkek, 14'ü (%45,2) kız, serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 28'i (%50,9) erkek, 27'si (%49,1) kız, yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 5'i (%41,7) erkek, 7'si (%58,3) kız, MIS-C ile takipli hastaların 11'i (%52,4'ü) erkek, 10'u (%47,6) kız, kontrol grubunun ise 26'sı (%61,9) erkek, 16'sı (%38,1) kız idi (Şekil 4.2). Gruplardaki cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0,730$). Ayaktan COVID-19 hastalarının ortalanca yaşı 144,00 ay, yatan COVID-19 hastalarının 108,00 ay, yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarının 80,50 ay, MIS-C hastalarının 138,00 ay ve kontrol grubu hastalarının yaş ortancası 104,87

aydı (Şekil 4.3). Çalışma grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,088$) (Tablo 4.2).



Şekil 4.2 Grupların cinsiyet dağılımı



Şekil 4.3 Grupların yaş dağılımı

Kontrol, MIS-C ve COVID-19 hastalarının cinsiyet, yaş karşılaştırılması Tablo 4.1’de gösterildi. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı benzerdi (sırasıyla p=0,489; p=0,390).

Tablo 4.1 Kontrol, MIS-C ve COVID-19 Hastalarının Cinsiyet ve Yaşlarının Karşılaştırılması

Özellikler	Kontrol Grubu	MIS-C	COVID-19	p
	N=42	N=21	N=98	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				
Erkek	26 (61,9)	11 (52,4)	50 (51,0)	0,489*
Kız	16 (38,1)	10 (47,6)	48 (49,0)	
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	
Yaş (ay)	104,87 (59,50-137,25)	138,00 (98,00-160,00)	119,00 (30,00-172,00)	0,390**

*Ki-Kare testi

**Kruskal Wallis H testi

Tablo 4.2 Hasta ve Kontrol Grupları ile Cinsiyet ve Yaşın Karşılaştırılması

Özellikler	Kontrol Grubu	MIS-C	COVID-19 Hastaları			p
			Ayaktan	Servise yatan	Yoğun Bakıma yatan	
	N=42	N=21	N=31	N=55	N=12	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet						
Erkek	26 (61,9)	11 (52,4)	17 (54,8)	28 (50,9)	5 (41,7)	0,730*
Kız	16 (38,1)	10 (47,6)	14 (45,2)	27 (49,1)	7 (58,3)	
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	
Yaş (ay)	104,87 (59,50-137,25)	138,00 (98,00-160,00)	144,00 (68,00-192,00)	108,00 (7,00-168,00)	80,50 (26,50-144,25)	0,088**

*Ki-Kare testi

**Kruskal Wallis H testi

COVID-19 ve MIS-C hastalarının yatış süreleri karşılaştırılması Tablo 4.3'te gösterildi. MIS-C hastalarının ortalama yatış süresi, COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti ($p=0,030$).

Tablo 4.3 MIS-C hastalarının ve COVID-19 hastalarının yatış süresinin karşılaştırılması

	MIS-C	COVID-19 Hastaları	
	N=21	N=98	p
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yatış Süresi (gün)	9,00 (7,00-11,00)	6,00 (5,00-11,00)	0,030*

*Mann-Whitney-U testi

Servise yatan COVID-19 hastalarının ortalama yatış süresi 6,00 gün, yoğun bakıma yatan hastaların ortalama yatış süresi 12,00 gün, MIS-C hastalarının ortalama yatış süresi 9,00 gündü. Servise yatan COVID-19 hastalarının hastanede ortalama yatış süresi, yoğun bakımda takip edilen COVID-19'lu hastalara ve MIS-C hastalarına göre anlamlı düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Hasta ve Kontrol Grupları ile Yatış Süresinin Karşılaştırılması

Kontrol Grubu	MIS-C	COVID-19 Hastaları			p
		Ayaktan	Servise Yatan	Yoğun Bakıma Yatan	
N=42	N=21	N=31	N=55	N=12	
Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yatış Süresi (gün)	9,00 (7,00-11,00)	-	6,00 (4,00-8,00)	12,00 (9,50-16,25)	<0,001*

*Kruskal Wallis H Testi

Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların hiçbirinin ek bir hastalığı yoktu, serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 14'ünde (%25,5), yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 5'inde (%41,7), MIS-C ile takipli hastaların hiçbirinde ek hastalık yoktu (Tablo 4.5). Servisteki hastaların onunda serebral palsi ve epilepsi, bir hastada astım, üç hastada immün yetmezlik vardı. Yoğun bakımdaki bir hastada immün yetmezlik, bir hastada bilier atrezi, iki hastada serebral palsi ve epilepsi vardı.

Tablo 4.5 Hasta Grubunda Ek Hastalık Dağılımı

MIS-C Hastaları	COVID-19 Hastaları			
	Ayaktan	Servise Yatan	Yoğun Bakıma Yatan	Tümü
N=21	N=31	N=55	N=12	N=98
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bilinen Hastalık				
Var	-	14 (25,5)	5 (41,7)	19 (19,4)
Yok	21 (100)	31 (100,0)	41 (74,5)	79 (80,6)

Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların sekizinde (%25,8), serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 18'inde (%32,7), yoğun bakımda

COVID-19 tanısıyla takipli hastaların beşinde (%41,7) ve MIS-C ile takipli hastaların 17'sinde (%80,9) temas öyküsü vardı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Hasta Grubunda Temas Varlığının Dağılımı

	MIS-C Hastaları	COVID-19 Hastaları			
		Ayaktan	Servise Yatan	Yoğun Bakıma Yatan COVID- 19	
				Ayaktan	
	N=21	N=31	N=55	N=12	N=98
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Temas					
Var	17 (80)	8 (25,8)	18 (32,7)	5 (41,7)	31 (31,6)
Yok	4 (20)	23 (74,2)	37 (67,3)	7 (58,3)	67 (68,4)

Ayaktan takipli ve serviste yatarak takip edilen COVID-19 hastalarında öksürük varlığı yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastalara ve MIS-C nedeniyle takipli hastalara göre anlamlı yüksekti ($p=0,005$). Yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastalarda hırıltı, solunum sıkıntısı, bilinç değişikliği ve şok bulunma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Hastalarda görülen semptomlar değerlendirildiğinde yoğun bakımda COVID-19 ve MIS-C nedeniyle takipli hastalarda ateş, halsizlik, beslenememe, ishal, karın ağrısı, eklem ağrısı ve döküntü bulunma sıklığı ayaktan takipli COVID-19 ve serviste yatarak takip edilen COVID-19 hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,027$; $p<0,001$; $p=0,030$; $p<0,001$).

Tablo 4.7 Hastaların Semptomlarının Dağılımı ve Karşılaştırılması

Özellikler	MIS-C Hastaları N=21	COVID-19 Hastaları			p*
		Ayaktan N=31	Servise Yatan N=55	Yoğun Bakıma Yatan N=12	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Ateş					
Var	21(100,0)	19 (61,3)	39 (70,9)	12(100,0)	0,002
Yok	-	12 (38,7)	16 (29,1)	-	
Öksürük					
Var	5 (23,8)	18 (58,1)	36 (65,5)	4 (33,3)	0,005
Yok	16 (76,2)	13 (41,9)	19 (34,5)	8 (66,7)	
Balgam					
Var	3 (14,3)	1 (3,2)	7 (12,7)	4 (33,3)	0,065
Yok	18 (85,7)	30 (96,8)	48 (87,3)	8 (66,7)	
Halsizlik					
Var	21(100,0)	13 (41,9)	39 (70,9)	12(100,0)	<0,001
Yok	-	18 (58,1)	16 (29,1)	-	
Boğaz ağrısı					
Var	4 (19,0)	6 (19,4)	11 (20,0)	1 (8,3)	0,820
Yok	17 (81,0)	25 (80,6)	44 (80,0)	11 (91,7)	
Burun akıntısı					
Var	-	4 (12,9)	3 (5,5)	-	0,184
Yok	21(100,0)	27 (87,1)	52 (94,5)	12(100,0)	
Beslenememe					
Var	21(100,0)	1 (3,2)	27 (49,1)	12(100,0)	<0,001
Yok	-	30 (96,8)	28 (50,9)	-	
Huzursuzluk					
Var	2 (9,5)	2 (6,5)	12 (21,8)	4 (33,3)	0,089
Yok	19 (90,5)	29 (93,5)	43 (78,2)	8 (66,7)	
İshal					
Var	7 (33,3)	1 (3,2)	12 (21,8)	4 (33,3)	0,027
Yok	14 (66,7)	30 (96,8)	43 (78,2)	8 (66,7)	
Kusma					
Var	8 (38,1)	2 (6,5)	13 (23,6)	3 (25,0)	0,052
Yok	13 (61,9)	29 (93,5)	42 (76,4)	9 (75,0)	
Karın ağrısı					
Var	12 (57,1)	2 (6,5)	5 (9,3)	3 (25,0)	<0,001
Yok	9 (42,9)	29 (93,5)	49 (90,7)	9 (75,0)	
Hırıltı					
Var	-	1 (3,2)	12 (21,8)	7 (58,3)	<0,001
Yok	21(100,0)	30 (96,8)	43 (78,2)	5 (41,7)	

Solunum sıkıntısı					
Var	2 (9,5)	4 (12,9)	20 (36,4)	9 (75,0)	<0,001
Yok	19 (90,5)	27 (87,1)	35 (63,6)	3 (25,0)	
Baş ağrısı					
Var	6 (28,6)	6 (19,4)	7 (12,7)	1 (8,3)	0,322
Yok	15 (71,4)	25 (80,6)	48 (87,3)	11 (91,7)	
Eklem ağrısı					
Var	7 (33,3)	3 (9,7)	6 (10,9)	4 (33,3)	0,030
Yok	14 (66,7)	28 (90,3)	49 (89,1)	8 (66,7)	
Döküntü					
Var	11 (52,4)	-	1 (1,8)	5 (41,7)	<0,001
Yok	10 (47,6)	31(100,0)	54 (98,2)	7 (58,3)	
Tat kaybı					
Var	1 (4,8)	1 (3,2)	-	-	0,424
Yok	20 (95,2)	30 (96,8)	55 (100,0)	12(100,0)	
Koku kaybı					
Var	2 (9,5)	1 (3,2)	-	-	0,112
Yok	19 (90,5)	30 (96,8)	55(100,0)	12(100,0)	
Senkop					
Var	-	-	2 (3,6)	-	0,500
Yok	21(100,0)	31 (100,0)	53 (96,4)	12(100,0)	
Nöbet					
Var	-	-	3 (5,5)	2 (16,7)	0,068
Yok	21(100,0)	31 (100,0)	52 (94,5)	10 (83,3)	
Bilinç değişikliği					
Var	-	-	5 (9,1)	6 (50,0)	<0,001
Yok	21(100,0)	31 (100,0)	50 (90,9)	6 (50,0)	

*Ki-Kare testi

Tablo 4.8 Hastaların Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı ve Karşılaştırılması

Özellikler	MIS-C N=21	COVID-19 Hastaları			p*
		Ayaktan N=31	Servise	Yoğun Bakıma	
			Yatan N=55	Yatan N=12	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Ral					
Var	2 (9,5)	2 (6,5)	9 (16,4)	10 (83,3)	<0,001
Yok	19 (90,5)	29 (93,5)	46 (83,6)	2 (16,7)	
Ronküs					
Var	-	-	2 (3,6)	-	0,500
Yok	21 (100,0)	31 (100,0)	53 (96,4)	12 (100,0)	
Dispne					
Var	1 (4,8)	5 (16,1)	8 (14,5)	8 (66,7)	<0,001
Yok	20 (95,2)	26 (83,9)	47 (85,5)	4 (33,3)	
Üfürüm					
Var	1 (4,8)	-	1 (1,8)	-	0,583
Yok	20 (95,2)	31 (100,0)	54 (98,2)	12 (100,0)	
Çilek dil					
Var	7 (33,3)	-	-	1 (8,3)	<0,001
Yok	14 (66,7)	31 (100,0)	55 (100,0)	11 (91,7)	
Konjoktivit					
Var	14 (66,7)	-	1 (1,8)	4 (33,3)	<0,001
Yok	7 (33,3)	31 (100,0)	54 (98,2)	8 (66,7)	
Ense sertliği					
Var	2 (9,5)	-	-	-	0,023
Yok	19 (90,5)	31 (100,0)	55 (100,0)	12 (100,0)	
Takipne					
Var	3 (14,3)	1 (3,2)	10 (18,5)	9 (75,0)	<0,001
Yok	18 (85,7)	30 (96,5)	44 (81,5)	3 (25,0)	
Saturasyon düşüklüğü					
Var	2 (9,5)	3 (9,7)	21 (38,2)	12 (100,0)	<0,001
Yok	19 (90,5)	28 (90,3)	34 (61,8)	-	
Şok					
Var	2(9,5)	-	-	4 (33,3)	<0,001
Yok	19 (90,5)	31 (100,0)	50 (100,0)	8 (66,7)	

*Ki-Kare testi

Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımları ve karşılaştırılması Tablo 4.8’da gösterildi. Yoğun bakımda takipli COVID-19 hastalarında ral, dispne, takipne, SPO2 düşüklüğü diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MIS-C nedeniyle takip edilen hastalarda çilek dili, konjoktivit ve ense sertliği görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,023$). Şok varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının 4 (%33,3)’ünde görüldü.

Kontrol grubu, MIS-C hastaları ve COVID-19 hastalarının hemogram sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.9’da gösterildi. Kontrol grubunun eozinofil, hemoglobin ve PCT değeri MIS-C hastalarından ve COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Nötrofil, trombosit dağılım genişliği (PDW) değeri ve NLO MIS-C hastalarından kontrol grubuna ve COVID-19 hastalarında göre anlamlı yüksek, lenfosit, monosit değeri anlamlı düşüktü.

Çalışma gruplarının hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.10’da gösterildi. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının ortanca lökosit düzeyi (13525,0 mm³) diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p=0,001$). Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının nötrofil sayısı ortancası (10825,0 mm³) diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MIS-C’li hastalarda, lenfosit sayısı ortancası (830,0 mm³) diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ortancası ve hemoglobin ortancasının MIS-C olanlarda ve yoğun bakımda takip edilen hastalarda diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). MIS-C’li hastalarda ortanca PDW değeri (16,3 %cv), diğer gruplara göre anlamlı yüksek, ortanca monosit değeri (220,0 mm³) diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortanca eozinofil sayısı (110,0 µL) ve ortanca trombosit sayısı (295,0 10³/ mm³) diğer gruplara göre anlamlı yüksek tespit edildi. Kontrol grubunun ortalama trombosit hacmi (MPV) ortancası (9,55 fL) diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p=0,001$).

Tablo 4.9 Hastaların hemogram sonuçlarının karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	Kontrol Grubu ¹			MIS-C ²	COVID-19 Hastaları ³	p*	Post-hoc**
	N	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Lökosit (/mm ³)	161	5220,0 (4882,5-6687,5)	8760,0 (4270,-10705,00)	5940,00 (4220,00-10060,00)	0,307		
Nötrofil (/mm ³)	161	2450,0 (1980,0-3627,5)	7300,0 (3010,0-9470,0)	3650,00 (2155,00-5580,00)	<0,001	2-1,3	
Lenfosit (/mm ³)	161	2290,0 (1962,5-2910,0)	830,0 (735,0-1240,0)	1875,00 (982,50-2925,00)	<0,001	2-1,3	
Nötrofil lenfosit oranı	161	0,99 (0,79-1,48)	7,12 (2,46-11,77)	1,95 (1,03-4,74)	<0,001	2-1,3	
Eozinofil (/mm ³)	161	110,0 (40,0-190,0)	30,0 (10,0-195,0)	10,00 (0-80,00)	<0,001	1-2,3	
Monosit (/mm ³)	161	465,0 (370,0-600,0)	220,0 (140,0-325,0)	500,00 (317,50-652,50)	<0,001	2-1,3	
Hemoglobin (g/dL)	161	13,25 (12,8-14,3)	11,2 (10,55-13,02)	12,40 (11,37-13,82)	<0,001	1-2,3	
Ortalama eritrosit hacmi (pg)	161	81,50 (79,72-85,5)	82,70 (79,0-86,75)	83,75 (79,67-88,00)	0,421		
PCT (%)	161	0,28 (0,24-0,38)	0,18 (0,13-0,25)	0,22 (0,19-0,31)	<0,001	1-2,3	
Eritrosit dağılım genişliği (%cv)	161	13,6 (12,8-13,97)	13,5 (13,35-14,80)	13,65 (12,90-14,60)	0,292		
Trombosit dağılım genişliği (fL)	161	15,60 (10,95-15,8)	16,3 (15,95-16,50)	15,90 (15,50-16,20)	<0,001	2-1,3	
Trombosit (10 ³ /mm ³)	161	295,0 (274,0-395,0)	179,0 (129,0-306,0)	217,50 (174,00-331,25)	<0,001	1-2,3	
Ortalama trombosit hacmi (fL)	161	9,55 (9,0-10,02)	10,9 (9,7-1,4)	10,20 (9,27-11,02)	0,001	1-2,3	

*Kruskall-Wallis H testi. **Mann-Whitney U testi

Tablo 4.10 Gruplara Göre Hastaların Hemogram Sonuçlarının Karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	N	Kontrol Grubu ¹	MIS-C ²	COVID-19 Hastaları			p*	Post-hoc**
		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ayaktan ³	Servise Yatan C ⁴	Yoğun Bakıma Yatan ⁵		
				Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Lökosit (/mm ³)	161	5220,0 (4882,5-6687,5)	8760,0 (4270,-10705,00)	6190, (4220,0-9820,0)	5650,0 (4030,00-8460,0)	13525,0 (9680,0-18010,0)	0,001	5-3,4,2,1
Nötrofil (/mm ³)	161	2450,0 (1980,0-3627,5)	7300,0 (3010,0-9470,0)	3490,0 (1760,0-5580,0)	3270,0 (2040,0-4260,0)	10825,0 (8642,5-15727,5)	<0,001	5-3,4,2,1
Lenfosit (/mm ³)	161	2290,0 (1962,5-2910,0)	830,0 (735,0-1240,0)	1940,00 (1420,0-2940,0)	1770,00 (860,0-2840,0)	1000,0 (830,0-2185,0)	<0,001	2-3,4,5,1
Nötrofil lenfosit oranı	161	0,99 (0,79-1,48)	7,12 (2,46-11,77)	1,60 (1,04-2,50)	1,63 (0,88-4,74)	6,71 (3,22-15,36)	<0,001	2,5-3,4,1
Eozinofil (/mm ³)	161	110,0 (40,0-190,0)	30,0 (10,0-195,0)	20,00 (0-110,0)	10,00 (0-80,0)	10,0 (0-57,50)	<0,001	1-3,4,2,5
Monosit (/mm ³)	161	465,0 (370,0-600,0)	220,0 (140,0-325,0)	600,0 (220,0-680,0)	500,0 (340,0-660,0)	345,0 (180,0-492,5)	<0,001	2-3,4,5,1
Hemogloblin (g/dL)	161	13,25 (12,8-14,3)	11,2 (10,55-13,02)	13,50 (12,80-14,60)	11,90 (11,20-13,70)	11,4 (8,52-12,47)	<0,001	2,5-3,4,1
Ortalama eritrosit hacmi (pg)	161	81,50 (79,72-85,5)	82,70 (79,0-86,75)	82,30 (79,60-86,10)	85,80 (81,20-90,70)	81,85 (74,72-86,77)	0,105	
PCT (%)	161	0,28 (0,24-0,38)	0,18 (0,13-0,25)	0,22 (0,16-0,31)	0,22 (0,20-0,30)	0,21 (0,13-0,46)	<0,001	2-3,4,2,1
Eritrosit dağılım genişliği (%cv)	161	13,6 (12,8-13,97)	13,5 (13,35-14,80)	13,70 (13,00-14,30)	13,60 (12,90-14,70)	13,65 (12,45-15,47)	0,624	
Trombosit dağılım genişliği (fL)	161	15,60 (10,95-15,8)	16,3 (15,95-16,50)	15,80 (15,20-16,00)	15,9(15,50-16,20)	16,05 (15,75-16,30)	<0,001	2-3,4,2,1
Trombosit (10 ³ /(mm ³))	161	295,0 (274,0-395,0)	179,0 (129,0-306,0)	251,0 (160,0-215,0)	216,0 (174,0-323,0)	190,0 (113,75-588,0)	<0,001	1-3,4,2,5
Ortalama trombosit hacmi (fL)	161	9,55 (9,0-10,02)	10,9 (9,7-1,4)	9,6 (8,7-11,0)	10,3 (9,6-11,5)	10,4 (8,72-11,37)	0,001	1-3,4,2,5

*Kruskall-Wallis H testi. **Mann-Whitney U testi

MIS-C hastalarının ortanca D-dimer ve protrombin zamanı tüm COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,002$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 MIS-C ve COVID-19 Hastalarının Koagülasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	MIS-C Hastaları		COVID-19 Hastaları Ortanca (1-3. Çeyreklik)
	N	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
D-dimer (ng/mL)	106	2150,00 (1001,5- 5175,0)	500,00 (229,00-1330,00)
Protrombin zamanı (sn)	99	1,20 (1,04- 1,25)	1,00 (0,99-1,14)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	100	27,00 (24,20- 29,53)	28,00 (24,55-31,00)

*Mann-Whitney U testi

Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında ve MIS-C hastalarında D-Dimer ve PT değeri, ayaktan ve servise yatarak takip edilen COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$, $p=0,001$). Aynı şekilde fibrinojen, sedimentasyon, ferritin ve troponin değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). MIS-C hastalarında CRP ortancası (160,17 mg/l) ve prokalsitonin ortancası (3,32 ng/ml) diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Pro-BNP VE IL-6 çok az hastada bakılabildi. Ancak bakılan hastalarda değeri anlamlı yüksekti.

MIS-C olan hastalarda sodyum değeri ortancası diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Kontrol grubunda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) değerleri diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı. Çalışma gruplarının koagülasyon, akut faz parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.8 ve 4.9'de gösterildi. Diğer laboratuvar parametreleri ise tablo 4.12'da gösterildi.

Tablo 4.12 Çalışma Grubunun Koagülasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	COVID-19 Hastaları					p*	Post-hoc**
	MIS-C Hastaları ¹	Ayaktan COVID-19 ²	Servise Yatan COVID-19 ³	Yoğun Bakıma Yatan COVID-19 ⁴			
	N	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
D-dimer (ng/mL)	10 6	2150,00 (1001,5-5175,0)	242,0 (136,0-500,0)	500,0 (301,0-1000,0)	3200,0 (1610,0-42000)	<0,001	2,3-1,4
Protrombin zamanı (sn)	99	1,20 (1,04-1,25)	1,0 (0,98-1,1)	1,0 (0,99-1,11)	1,22 (1,00-1,42)	0,001	1,4-2,3
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	10 0	27,00 (24,20-29,53)	29,0 (24,3-31,0)	27,15 (24,57-30,5)	28,05 (24,22-32,02)	0,697	

*Kruskall-Wallis H testi **Mann-Whitney U testi

***Ayaktan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda bu değerlere ait ölçüm yoktur.

MIS-C hastalarının CRP, fibrinojen, prokalsitonin, Eritrosit sedimentasyon hızı ortanca değerleri kontrol grubu ve tüm COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Kontrol grubu, MIS-C hastaları ve COVID-19 hastalarının akut faz parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol Grubu ¹		MIS-C ²	COVID-19 Hastaları ³	p*	Post-hoc
	N	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
C-reaktif protein (mg/l)	117	5,0 (0,82-28,06)	160,17 (128,12-207,50)	6,45 (1,58-36,94)	<0,001	2-1,3
Fibrinojen (mg/dl)	100	295,0 (262,0-374,5)	454,0 (329,0-530,0)	325,00 (268,00-407,00)	0,003	2-1,3
Prokalsitonin (ng/ml)	63	0,06 (0,04-0,55)	3,32 (1,34-34,12)	0,10 (0,06-0,99)	<0,001	2-1,3
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	103	23,0 (7,0-41,0)	43,0 (24,5-73,0)	15,00 (8,75-28,00)	<0,001	2-1,3
Ferritin (ug/L)	130	65,0 (29,07-79,0)	562,8 (351,0-858,75)	99,55 (43,10-318,50)	<0,001	2-1,3
Pro-brain natriüretik faktör ^{**} (ng/L)	24	-	3282,0 (886,0-7443,5)	13171,00 (1253,00-15181,00)	0,216	
İnterlökin 6 (pg/mL) ^{**}	21	-	53,3 (10,6-216,75)	37,30 (16,85-424,50)	0,943	

*Kruskall-Wallis H testi **Mann-Whitney U testi

Tablo 4.14 Çalışma Grubunun Akut Faz Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	N	Kontrol Grubu ¹ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	MIS-C ² Ortanca (1-3. Çeyreklik)	COVID-19 Hastaları			p*	Post-hoc
				Ayaktan COVID-19 ³ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Servise Yatan COVID-19 ⁴ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Yoğun Bakıma Yatan COVID-19 ⁵ Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
C-reaktif protein (mg/l)	117	5,0 (0,82-28,06)	160,17 (128,12-207,50)	4,0 (0,93-16,00)	6,31 (1,36-25,36)	86,75 (9,40-213,75)	<0,00 1	2- 3,4,5,1
Fibrinojen (mg/dl)	100	295,0 (262,0-374,5)	454,0 (329,0-530,0)	299,0 (265,0-350,0)	318,0 (273,0-403,0)	426,00 (298,25-471,75)	0,002	2,5- 3,4,1
Prokalsitonin (ng/ml)	63	0,06 (0,04-0,55)	3,32 (1,34-34,12)	0,06 (0,02-0,1)	0,1(0,05-0,23)	2,09 (0,12-19,32)	<0,00 1	2- 3,4,5,1
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	103	23,0 (7,0-41,0)	43,0 (24,5-73,0)	14,0 (5,0-16,0)	14,5 (8,25-26,75)	36,00 (20,0-51,0)	<0,00 1	2,5- 3,4,1
Ferritin (ug/L)	130	65,0 (29,07-79,0)	562,8 (351,0-858,75)	60,0 (43,1-250,5)	96,85 (39,15-243,5)	663,0 (262,0-779,0)	<0,00 1	2,5- 3,4,1
Pro-brain natriüretik faktör ** (ng/L)	24	-	3282,0 (886,0-7443,5)	-	629,72 (6,45)	13280,00 (11630,0-19876,5)	0,013	2-5
İnterlökin-6 (pg/mL)**	21	-	53,3 (10,6-216,75)	-	25,4 (13,5)	94,2 (20,2-713,0)	0,722	

*Kruskall-Wallis H testi **Mann-Whitney U testi

Kontrol grubu, MIS-C hastaları ve tüm COVID-19 hastalarının diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.15'te gösterildi. Kontrol grubunun AST, ALT, trigliserit değerleri MIS-C ve COVID-19 hastalarından anlamlı düşüktü. Sodyum değeri ise MIS-C hastalarında kontrol grubu ve COVID-19 hastalarından anlamlı düşüktü.

Tablo 4.15 Kontrol grubu, MIS-C hastaları ve tüm COVID-19 hastalarının diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu ¹		MIS-C ²	COVID-19 Hastaları ³	p*	Post-hoc**
	n	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Kreatinin fosfokinaz (U/L)	36	-	123,5 (60,75-141,75)	98,50 (67,25-563,00)	0,109	
Laktat dehidrojenaz (U/L)	87	265,0 (186,0-309,0)	268,0 (233,0-308,0)	306,00 (229,00-402,00)	0,311	
Kreatinin kinaz miyokard bandı (ng/ml)	54	-	0,87 (0,64-1,71)	1,20 (0,53-2,24)	0,678	
Troponin (ng/ml)	55	-	0,12 (0,1-0,55)	0,10 (0,10-0,10)	<0,001	
Aspartat aminotransferaz (IU/L)	149	20,0 (12,6-22,7)	23,0 (19,0-42,42)	25,45 (19,55-40,00)	0,001	1-2,3
Alanin aminotransferaz (IU/L)	148	13,0 (9,6-21,0)	24,1 (16,7-40,5)	17,15 (11,72-27,70)	0,001	1-2,3
Üre (mg/dL)	149	20,0 (20,0-22,7)	22,2 (15,5-31,35)	21,70 (14,60-25,90)	0,699	
Kreatinin (mg/dL)	146	0,53 (0,45-0,60)	0,62 (0,4-0,8)	0,54 (0,34-0,67)	0,362	
Sodyum (mmol/L)	118	138,0 (137,0-139,0)	134,0 (131,0-135,0)	138,00 (136,00-140,00)	<0,001	2-1,3
Trigliserit (mg/dL)	35	28, (28,40-28,4)	246,00 (187,25-285,50)	104,60 (53,90-223,85)	0,017	1-2,3
Vitamin D (µg/l)	9	-	8,8 (4,45)	12,50 (8,47-24,75)	0,197	
A vitamini (µg/l)	5	-	0,19 (0,11)	4,50 (2,90)	0,248	
Çinko (mg/L)	4	-	59,7 (56,4)	56,20	0,180	
COVID-19 antikor (S/CO)	24	-	135,0 (59,14-250,0)	250,00 (23,02-250,00)	0,772	

*Kruskall-Wallis H testi **Mann-Whitney U testi

***Ayaktan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda bu değerlere ait ölçüm yoktur.

Tablo 4.16 Çalışma Grubunun Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	N	Kontrol Grubu ¹ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	MIS-C ² Ortanca (1-3. Çeyreklik)	COVID-19 Hastaları			p*	Post- hoc**
				Ayaktan COVID- 19 ³ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Servise Yatan COVID-19 ⁴ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Yoğun Bakıma Yatan COVID-19 ⁵ Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Kreatinin fosfokinaz (U/L)	36	-	123,5 (60,75-141,75)	563,0 (105,5-563,0)	98,0 (70,25-528,0)	80,0 (52,0-138,0)	0,097	
Laktat dehidrogenaz (U/L)	87	265,0 (186,0-309,0)	268,0 (233,0-308,0)	276,0 (201,0-339,0)	301,5 (229,75-398,0)	426,0 (240,75-473,25)	0,222	
Kreatinin kinaz miyokard bandı (ng/ml)	54	-	0,87 (0,64-1,71)	0,42 (0,3-1,32)	1,37 (0,64-2,76)	1,45 (1,2-5,1)	0,137	
Troponin (ng/ml)	55	-	0,12 (0,1-0,55)	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0,1-0,1)	0,15 (0,1-0,26)	<0,001	2,5-3,4
Aspartat aminotransferaz (IU/L)	149	20,0 (12,6-22,7)	23,0 (19,0-42,42)	23,0 (13,85-35,15)	25,9 (20,65-41,4)	34,25 (22,3-40,52)	0,002	1-3,4,2,5
Alanin aminotransferaz (IU/L)	148	13,0 (9,6-21,0)	24,1 (16,7-40,5)	16,5 (11,4-24,5)	18,35 (11,32-27,7)	22,85 (12,95-32,02)	0,005	1-3,4,2,5
Üre (mg/dL)	149	20,0 (20,0-22,7)	22,2 (15,5-31,35)	21,7 (13,0-25,9)	21,1 (14,6-25,05)	23,1 (18,75-31,7)	0,602	
Kreatinin (mg/dL)	146	0,53 (0,45-0,60)	0,62 (0,4-0,8)	0,57 (0,36-0,74)	0,53 (0,33-0,63)	0,49 (0,3-0,81)	0,668	
Sodyum (mmol/L)	118	138,0 (137,0-139,0)	134,0 (131,0-135,0)	138,0 (136,0-140,0)	138,0 (137,0-140,0)	135,5 (132,5-138,0)	<0,001	2-3,4,5,1
Trigliserit (mg/dL)	35	28, (28,40-28,4)	246,00 (187,25-285,50)	142,50 (51,35- 209,27)	88,00 (45,22- 163,70)	255,7 (78,8-707,0)	0,021	2,5-3,4,1
Vitamin D (µg/l)	9	-	8,8 (4,45)	-	18,5 (12,0)	9,3 (6,0)	0,177	
Vitamin A(µg/l)	5	-	0,19 (0,11)	-	0,45 (0,29)	-	0,18	
Çinko (mg/L)	4	-	59,7 (56,4)	-	56,2	-	0,248	
COVID-19 antikoru (S/CO)	24	-	135,0 (59,14-250,0)	-	-	-	0,772	

*Kruskall-Wallis H testi **Mann-Whitney U testi

***Ayaktan COVID-19 hastalarında ve kontrol grubunda bu değerlere ait ölçüm yoktur.

Ayaktan COVID-19 hastalarının birinin (%33,3), servise yatan COVID-19 hastalarının yedisinin (%70,0), MIS-C hastalarının dördünün (%36,4) ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının ise üçünün (%75,0'ının) PLAG sonucu düşüktü. Hasta grupları arasında PLAG sonuçları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,305$). Hasta grupları arasında TREC, Ig G, Ig A, Ig M sonuçlar da benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Hastaların İmmünolojik Parametrelerinin Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

Özellikler	COVID-19 Hastaları					p*
	MIS-C	Ayaktan			Yoğun Bakıma Yatan	
		N	n (%)	n (%)		
PLAG						
Normal	13	7 (63,6)	2 (66,7)	3 (30,0)	1 (25,0)	0,305
Düşük	15	4 (36,4)	1 (33,3)	7 (70,0)	3 (75,0)	
TREC						
Normal	23	10 (90,9)	2 (66,7)	9 (100,0)	2 (66,7)	0,258
Düşük	3	1 (9,1)	1 (33,3)	-	1 (33,3)	
Ig G						
Normal	24	9 (56,3)	3 (100,0)	9 (50,0)	3 (50,0)	0,439
Düşük	19	7 (43,8)	-	9 (50,0)	3 (50,0)	
Ig A						
Normal	34	14 (87,5)	3 (100,0)	13 (81,3)	4 (100,0)	0,674
Düşük	5	2 (12,5)	-	3 (18,8)	-	
Ig M						
Normal	34	14 (87,5)	3 (100,0)	14 (87,5)	3 (75,0)	0,807
Düşük	5	2 (12,5)	-	2 (12,5)	1 (25,0)	

*Ki-kare testi PLAG: Periferik lenfosit alt grupları TREC:T-cell reseptör excision circle Ig:immüoglobulin

Hastaların çekilen görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde 93 hastaya PAAG, 42 hastaya toraks BT, dört hastaya kardiyak MR çekildiği saptandı. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların sekizinin (%47,1), serviste yatırılanların 22'sinin (%51,2), MIS-C hastalarının 11'inin (%52,4) ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 11'inin (%91,7) PAAC grafisinde tutulum olduğu saptandı. Gruplar arasında PAAC'de

tutulum görülme oranları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,064$). Toraks BT sonuçları ile hasta grupları arasında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,109$; $p=0,644$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Hastalara Yapılan Görüntüleme Tetkiklerinin Sonuçlarının Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	COVID-19 Hastaları					p*
	MIS-C Hastaları	Ayaktan			Yoğun Bakıma Yatan	
	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
PAAC						
Normal	41	10 (47,6)	9 (52,9)	21 (48,8)	1 (8,3)	0,064
Tutulum var	52	11 (52,4)	8 (47,1)	22 (51,2)	11 (91,7)	
Toraks BT						
Normal	13	4 (57,1)	-	8 (36,4)	1 (12,5)	0,109
Tutulum var	29	3 (42,9)	5 (100,0)	14 (63,6)	7 (87,5)	
Kardiyak MR						
Normal	4	4 (100,0)	-	-	-	

*Ki-kare testi

Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının 11(%91,6) ve MIS-C hastalarının ise hepsine EKO yapıldığı saptandı. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının yedisinde mitral yetmezlik ve triküspit yetmezlik olduğu saptandı. MIS-C hastalarının birinde (%4,7) anevrizma, 19'unda (%90,4) mitral yetmezlik, 11'inde (%52,3) triküspit yetmezlik vardı. MIS-C ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastaları arasında EKO bulguları açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grupları arasında eko bulguları arasında istatistiksel fark yoktu($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Hastaların EKO Sonuçlarının Dağılımı ve Karşılaştırılması

		MIS-C	Yoğun Bakım	*p
	N	n (%)	COVID-19	
			n (%)	
Anevrizma				
Var	1	1 (4,7)	-	0,704*
Yok	31	20(95,2)	11 (100,0)	
Triküspit yetmezliği				
Var	17	11 (52,3)	7 (58,3)	0,066*
Yok	15	10 (47,6)	5(41,6)	
Mitral yetmezlik				
Var	25	19 (90,4)	7 (58,3)	0,072*
Yok	6	2 (9,5)	5(41,6)	
		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Fraksiyonel kılcalma	18	37,0 (30,0-38,0)	38,0 (26,0)	0,999**
Ejeksiyon fraksiyonu	26	65,0 (56,0-69,0)	69,0 (59,5-72,0)	0,138**
Sol koroner arter çapı	13	2,0 (1,90-2,50)	2,15 (2,1)	0,641**
Sağ koroner arter çapı	14	2,0 (1,50-2,10)	2,0 (1,7)	0,769**

*Fisher-exact testi **Mann Whitney U testi

Yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında ve MIS-C tanılı hastalarda antibiyotik kullanım oranı ayakta ve serviste yatan COVID-19 hastalarında göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve İVİG kullanım oranları MIS-C’de diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların birinde (%3,2), serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 13’ünün (%23,6), yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 11’inin (%91,7) ve MIS-C ile takipli hastaların 19’unda (%90,5) tedavisinde kortikosteroid kullanıldığı tespit edildi.

Yoğun bakımda takip edilen ve MIS-C hastalarının tedavilerinde kortikosteroid kullanıma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Plazmaferez ve favipiravir kullanım oranı yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Anakinra ve ASA kullanım oranı MIS-C hastalarında diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

Hastaların kullandığı ilaçların ve oksijen tedavi yöntemlerinin dağılımı Tablo 4.20’de gösterildi:

Tablo 4.20 Hasta Grubuna Verilen Tedavilerin ve Oksijen Tedavi Yöntemlerinin Dağılımı

Özellik	N	MIS-C Hastaları N=21 n (%)	COVID-19 Hastaları			p*
			Ayaktan N=31 n (%)	Servise Yatan N=55 n (%)	Yoğun Bakıma Yatan N=12 n (%)	
Antibiyotik						
Var	71	21 (100,0)	9 (29,0)	29 (52,7)	12 (100,0)	<0,001
Yok	48	-	22 (71,0)	26 (47,3)	-	
Favipravir						
Var	17	-	2 (6,5)	9 (16,4)	6 (50)	0,022
Yok	102	21 (100,0)	29 (93,5)	46 (83,6)	6 (50)	
Düşük molekül ağırlıklı heparin						
Var	46	21(100,0)	2 (6,5)	12 (21,8)	11 (91,7)	<0,001
Yok	73	-	29 (93,5)	43 (78,2)	1 (8,3)	
İVİG						
Var	25	21 (100,0)	-	-	4 (33,3)	<0,001
Yok	94	-	31 (100,0)	55 (100,0)	8 (66,7)	
Kortikosteroid						
Var	44	19 (90,5)	1 (3,2)	13 (23,6)	11 (91,7)	<0,001
Yok	75	2 (9,5)	30 (96,8)	42 (76,4)	1 (8,3)	
Plazmaferez						
Var	5	-	-	-	5 (41,7)	<0,001
Yok	114	21 (100,0)	31 (100,0)	55 (100,0)	7 (58,3)	
Anakinra						
Var	8	7 (33,3)	-	-	1 (8,3)	<0,001
Yok	111	14 (66,7)	31 (100,0)	55 (100,0)	11 (91,7)	
Asetil salisilik asit						
Var	39	21 (100,0)	-	7 (12,7)	11 (91,7)	<0,001
Yok	80	-	31 (100,0)	48 (87,3)	1 (8,3)	
Solunum Cihazı						
Yok	79	15 (71,4)	31 (100,0)	33 (60,0)	-	
Maske ile O2	10	-	1 (3,2)	9 (16,4)	-	
Rezervuarlı Maske ile O2	10	2 (9,5)	1 (3,2)	7 (12,7)	-	
YANKO	5	-	1 (3,2)	4 (7,3)	-	
BİBAP-CPAP	11	4 (19)	-	1 (1,8)	6 (50,0)	
Trakeostomi	1	-	-	1 (1,8)	-	
Entübe	6	-	-	-	6 (50,0)	

*Ki-Kare testi

BİBAP: bi level pozitive airway pressure, CPAP: continious positive airway pressure.

İVİG: intravenöz immünoglobulin, YANKO: Yüksek akım nazal kanül oksijen

Kontrol grubu, MIS-C ve tüm COVID-19 hastalarının ADMA sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.21’de gösterildi. Tüm gruplar arasında ADMA düzeyi açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kontrol grubunun ADMA düzeyi, MIS-C ve tüm COVID-19 hastalarından anlamlı düşük, MIS-C hastalarının ADMA düzeyi, kontrol ve tüm COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti.

Tablo 4.21 Kontrol grubu, MIS-C ve tüm COVID-19 hastalarının ADMA Sonuçlarının Karşılaştırılması

	ADMA (ng/L)		p*	Posthoc**
	Ort±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Kontrol Grubu¹	3990,3±1582,3	4081,00 (2526,7-5360,0)		
MIS-C²	17375,8±6033,1	15735,5 (13486,6-20532,5)	<0,001	1-2,3 2-1,3
Tüm COVID-19 Hastaları³	12513,16±5079,35	11975,00 (8434,50-15418,02)		

*Kruskall-Wallis H testi **Mann-Whitney U testi

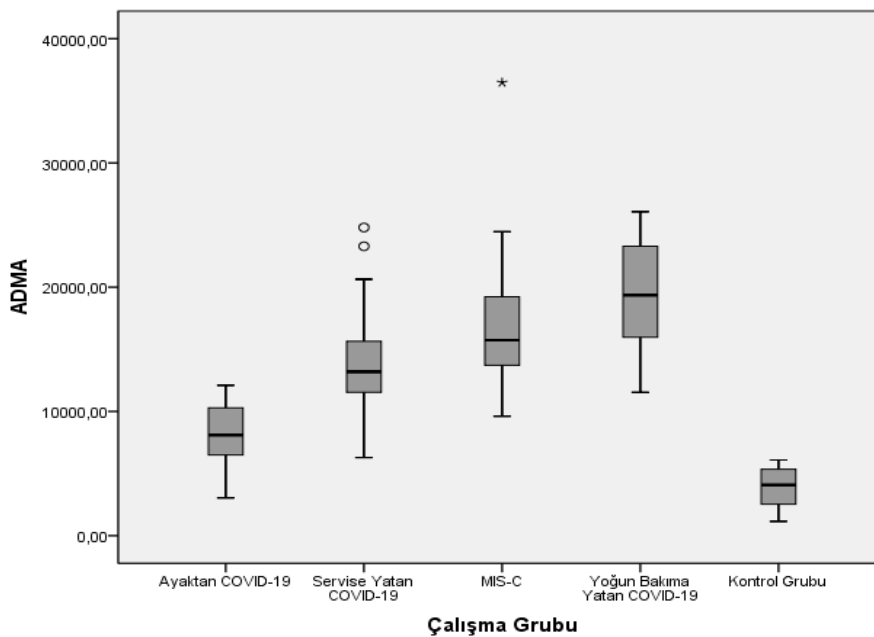
Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların ortanca ADMA düzeyi 8097,0 ng/L (6436,06-10840,0 ng/L), servise yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarının ortanca ADMA düzeyi 13195,60 ng/L (11472,4-15862,2 ng/L), yoğun bakımda takipli COVID-19 hastalarının ortanca ADMA düzeyi 19361,4 ng/L (15596,65-23367,9 ng/L), MIS-C ile takip edilen hastaların ortanca ADMA düzeyi 15735,50 ng/L (13486,6-20532,5 ng/L) ve kontrol hastalarının ortanca ADMA düzeyi 4081,00 ng/L (2526,7-5360,0 ng/L) idi (Şekil 4.4). Çalışma grupları arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kontrol grubunun ADMA düzeyleri diğer tüm gruplardan anlamlı olarak düşüktü. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların serviste yatan, yoğun bakımda yatan ve MIS-C hastalarına göre ortanca ADMA düzeyleri düşüktü. Serviste yatanların ise yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarına ve MIS-C’ye göre ortanca ADMA düzeyi düşüktü. Yoğun bakımda takipli hastaların ortanca ADMA düzeyi ayaktan, serviste takipli hastalara ve kontrol grubuna göre yüksekti. Aynı şekilde MIS-C hastalarının ayaktan takipli, serviste takipli hastalara ve kontrol grubuna göre ortancası yüksekti. Yoğun bakımda takipli COVID-19 ve MIS-C hastalarının ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.22). MIS-C hastalarına kendi içinde baktığımızda yoğun bakımda takip edilen MIS-C

hastalarının ortanca ADMA düzeyi, diğer MIS-C hastalarının ortanca ADMA düzeyinden yüksekti. Ancak sayı çok az olduğu için istatistik yapılamadı.

Tablo 4.22 Çalışma Gruplarının ADMA Düzeylerinin Karşılaştırılması

	ADMA (ng/L)		p*	Posthoc**
	Ort±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Kontrol Grubu¹	3990,3±1582,3	4081,00 (2526,7-5360,0)		
MIS-C²	17375,8±6033,1	15735,5 (13486,6-20532,5)		3-4-2,5,1
Ayaktan³	8054,0±2738,9	8097,0 (6436,0-10840,0)	<0,001	4-2,5,1 2-3,4,1
COVID-19 Hastaları				
Servise Yatan⁴	13578,8±3928,2	13195,6 (11472,4-15862,2)		5-3,4,1 1-3,4,2,5
Yoğun Bakıma Yatan⁵	19148,0±4643,0	19361,4 (15596,6-23367,9)		

*Kruskall-Wallis H testi **Mann-Whitney U testi



Şekil 4.4 Çalışma Grubunun ADMA Düzeyi Sonuçları

Ayaktan COVID-19 nedeniyle takipli hastalarda ortalama ADMA düzeyi erkekler (8515,00 ng/L) ve kızlar (7439,50 ng/L) arasında benzerdi ($p=0,173$). Tüm çalışma gruplarında erkek ve kızların ortalama ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,801$, $p=0,073$, $p=0,809$, $p=0,178$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23 Hasta Gruplarının ADMA Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Gruplar	Cinsiyet		p*	
	Erkek	Kız		
	Ortalama (1-3. Çeyreklik)	Ortalama (1-3. Çeyreklik)		
Kontrol Grubu N=42	4540,00 (3280,00-5288,15)	3296,96 (2141,86-5400,00)	0,178	
MIS-C Hastaları N=21	15735,50 (13713,20-18533,00)	16715,75 (13178,07-22396,80)	0,809	
COVID-19 Hastaları N=98	Ayaktan N=31	8515,00 (6771,40-11102,00)	7439,50 (5614,42-8464,00)	0,173
	Servise Yatan N=55	13131,10 (10574,07-15424,07)	13200,00 (11599,30-15904,80)	0,801
	Yoğun Bakıma Yatan N=12	17177,60 (12037,15-19361,45)	23133,00 (16723,00-24011,80)	0,073

*Mann-Whitney U testi

Yatış süresi ile ADMA düzeyleri arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı. ADMA değeri ile hastanede yatış süreleri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,289$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24 ADMA Sonuçları ile Yaş ve Yatış Süresi Sonuçlarının Korelasyonu

Parametreler N=161	ADMA (ng/L)						Tüm Hasta Grubu N=119
	Kontrol Grubu N=42	MIS-C Hastaları N=21	COVID-19 Hastaları			Tüm COVID-19 Hastaları N=98	
			Ayaktan N=31	Servise Yatan N=55	Yoğun Bakıma Yatan N=12		
	r	R	r	r	r	r	
Yaş (ay)	-0,004	-0,210	-0,207	0,269*	-0,266	-0,068	-0,046
Yatış Süresi(gün)	-	0,438	-	0,256	-0,466	0,287*	0,289*

Tam kan parametrelerine baktığımızda, ayaktan COVID-19 nedeniyle takipli hastaların ADMA düzeyi ile MPV düzeyleri arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=-0,587$). Serviste yatan COVID-19 hastalarında bakılan ADMA düzeyi ile PDW düzeyi arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,269$; $r=0,309$). Tüm hasta grubu birlikte değerlendirdiğinde ölçülen ADMA düzeyi ile nötrofil sayısı, NLO ile arasında pozitif yönlü, hemoglobin düzeyi ile arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,277$; $r=0,290$; $r=-0,316$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25 ADMA Sonuçları ile Hemogram Sonuçlarının Korelasyonu

Parametreler N=161	ADMA (ng/L)							
	Kontrol Grubu N=42	MIS-C N=21	COVID-19 Hastaları				Tüm COVID- 19 Hastaları N=98	Tüm Hasta Grubu N=119
			Ayaktan N=31	Servise Yatan N=55	Yoğun Bakıma Yatan N=12			
	R	r	r	r	r	r	r	
Lökosit (mm ³)	0,200	-0,036	0,281	0,079	-0,231	0,205*	0,183	
Ortalama trombosit Hacmi (fL)	-0,011	-0,044	-0,587*	-0,083	0,172	-0,021	0,018	
Nötrofil (mm ³)	0,072	-0,166	0,229	0,148	-0,133	0,251*	0,277*	
Lenfosit (mm ³)	0,191	0,403	0,241	-0,083	-0,007	-0,147	-0,166	
Nötrofil/lenfosit	-0,052	-0,330	-0,017	0,123	-0,322	0,273*	0,290*	
Hemoglobin (g/dL)	0,274	-0,278	-0,122	0,034	0,217	-0,299*	-0,316**	
Ortalama eritrosit hacmi (pg)	-0,058	0,130	-0,347	0,005	-0,063	0,034	0,013	
PCT(%)	0,326*	0,004	0,066	-0,054	0,147	0,049	-0,039	
Trombosit dağılım genişliği (%cv)	-0,113	-0,037	-0,079	0,111	-0,067	0,066	0,067	
Trombosit dağılım genişliği (fL)	0,054	0,138	-0,331	0,309*	-0,183	0,204*	0,212	
Eozinofil (mm ³)	0,283	0,048	0,276	-0,150	-0,100	-0,039	-0,001	
Monosit (mm ³)	0,071	0,265	0,326	-0,009	-0,028	-0,005	-0,104	
Trombosit (10 ³ /mm ³)	0,249	-0,157	0,259	0,097	0,021	0,081	-0,004	

r=Spearman korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,001

Ayaktan COVID-19 nedeniyle takipli hastaların ADMA düzeyi ile sedimentasyon, ferritin düzeyleri arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki, kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyi ile negatif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=-0,460$; $r=-0,532$; $r=-0,894$). Serviste yatan COVID-19 hastalarında bakılan ADMA düzeyi ile PT arasında negatif yönde düşük düzeyde, CK-MB arasında negatif yönlü yüksek düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla $r=-0,396$; $p=-0,703$). MIS-C ile takip edilen hastaların ADMA düzeyleri ile AST arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r=0,471$). Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında ölçülen ADMA değeri ile sodyum arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=0,604$). Tüm hasta grubu birlikte değerlendirdiğinde ölçülen ADMA düzeyi ile D-dimer, CRP,

fibrinojen, sedim, ferritin, QTC arasında pozitif yönlü düşük, prokalsitonin ile arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,361$; $r=0,300$; $r=0,294$; $r=-0,344$; $r=0,271$; $r=0,408$; $r=0,397$). Kontrol grubunda ölçülen ADMA düzeyi ile bakılan laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.26, Tablo 4.27, Tablo 4.29).

Tablo 4.26 Akut Faz Parametrelerinin ADMA Düzeyi ile Korelasyonu

	ADMA (ng/L)							
	Kontrol Grubu	MIS-C Hastaları	COVID-19 Hastaları				Tüm COVID-19 Hastaları	Tüm Hasta Grubu
			Ayaktan	Service Yatan	Yoğun Bakıma Yatan			
N	N=42	N=21	N=31	N=55	N=12	N=98	N=119	
	r	r	r	r	r	r	r	
C-reaktif protein (mg/l)	117	-0,300	-0,128	-0,021	0,178	-0,231	0,243*	0,300**
Fibrinojen (mg/dl)	100	-0,200	0,039	-0,413	0,269	-0,151	0,242*	0,294*
Prokalsitonin(ng/ml)	63	0,051	-0,024	0,346	0,297	-0,079	0,455*	0,408*
Sedimentasyon (mm/saat)	103	-0,571	-0,349	-0,460*	0,187	0,487	0,335	0,344*
Ferritin (ug/L)	130	-0,078	0,188	-0,532*	0,023	0,045	0,135	0,271*
Pro-brain natriüretik faktör (ng/L)	24	-	-0,162	-	-	-0,600	0,214	0,071
İnterlökin-6 (pg/mL)	21	-	0,217	-	-	0,999	0,267	0,283

r=Spearman korelasyon katsayısı, * $p<0,05$, ** $p<0,001$

Tablo 4.27 Koagülasyon Parametrelerinin ADMA Düzeyi ile Korelasyonu

Parametreler	ADMA (ng/L)								
	Kontrol Grubu N=42	MIS-C N=21	COVID-19 Hastaları					Tüm COVID-19 Hastaları N=98	Tüm Hasta Grubu N=119
			Ayaktan N=31	Servise Yatan N=55	Yoğun Bakıma Yatan N=12				
r	N	r	r	r	r	r	r	r	
D-dimer (ng/ml)	106	0,607	-0,316	-0,180	0,028	0,569	0,329*	0,361**	
Protrombin zamanı (sn)	99	-0,025	0,238	0,030	-0,396*	-0,070	-0,005	0,155	
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	100	-0,190	0,218	0,098	0,154	0,070	0,053	0,043	

r=Spearman korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,001

MIS-C hastalarının immünolojik test sonuçları ile ADMA soncunun karşılaştırılması Tablo 4.28’de gösterildi. MIS-C hastalarında PLAG, TREC, Ig G, Ig A, Ig M sonuçlarına göre ADMA ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 4.28 MIS-C Hastalarının İmmünolojik Test Sonuçları ile ADMA Soncunun Karşılaştırılması

	MIS-C Hastaları		p*
	ADMA Sonucu		
	Ortanca	1-3. çeyreklik	
PLAG			
Normal (n=7)	15010,84	13724,40-24086,10	0,527
Düşük(n=4)	14724,35	10638,08-17653,25	
TREC			
Normal (n=10)	14464,12	13599,92-19740,90	0,909
Düşük (n=1)	15735,50	-	
Ig G			
Normal (n=9)	13923,40	13096,05-19910,80	0,918
Düşük (n=7)	15010,84	11472,40-18292,50	
Ig A			
Normal (n=14)	14467,12	13178,07-18460,42	0,700
Düşük (n=2)	13952,77	9613,05	
Ig M			
Normal (n=14)	15074,92	13178,07-19233,37	0,267
Düşük (n=2)	12592,80	11472,40	

*Mann-Whitney U testi

Tablo 4.29 Diğer laboratuvar Parametrelerinin ADMA Düzeyi ile Korelasyonu

Laboratuvar parametreleri	ADMA (ng/L)							
	Kontrol Grubu N=42	MIS-C N=21	COVID-19 Hastaları				Tüm COVID-19 Hastaları N=98	Tüm Hasta Grubu N=119
			Ayaktan N=31	Servise Yatan N=55	Yoğun Bakıma Yatan N=12			
N	r	r	r	r	r	r	r	
CPK (U/L)	36	-	0,336	-0,894*	-0,309	0,464	-0,365	-0,189
LDH (U/L)	87	0,214	0,265	-0,341	-0,318	-0,067	0,020	0,036
CK-MB (ng/ml)	54	-0,316	-0,207	-0,058	-0,703*	0,143	0,025	-0,132
Troponin (ng/ml)	55	-	-0,086	-	-	-0,342	0,272	0,238
Aspartat aminotransferaz (U/L)	149	-0,260	0,471*	-0,354	-0,199	0,112	-0,004	0,059
Alanin aminotransferaz (U/L)	148	0,016	0,229	-0,191	-0,127	0,175	-0,028	0,077
Üre (mg/dL)	149	-0,192	-0,345	0,332	0,075	-0,378	0,070	0,029
Kreatinin (mg/dL)	146	-0,062	-0,005	-0,100	0,070	-0,161	-0,039	0,007
Sodyum (mmol/L)	118	0,119	0,204	-0,180	-0,045	0,604*	-0,086	-0,198*
Kolesterol (mg/dL)	22	-	0,314	-0,500	-0,133	-0,200	0,026	0,135
Trigliserit (mg/dL)	35	-	0,100	-0,371	0,323	-0,300	0,123	0,170
Vitamin D (µg/l)	9	-	0,500	-	0,500	-	0,397	-0,350
Vitamin A (µg/l)	5	-	-	-	-	-	-	-
Çinko (mg/L)	4	-	-	-	-	-	-	-0,300
COVID-19 Antikoru (S/CO)	24	-	-0,437	-	-	0,447	0,447	-0,214

r=Spearman korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,001

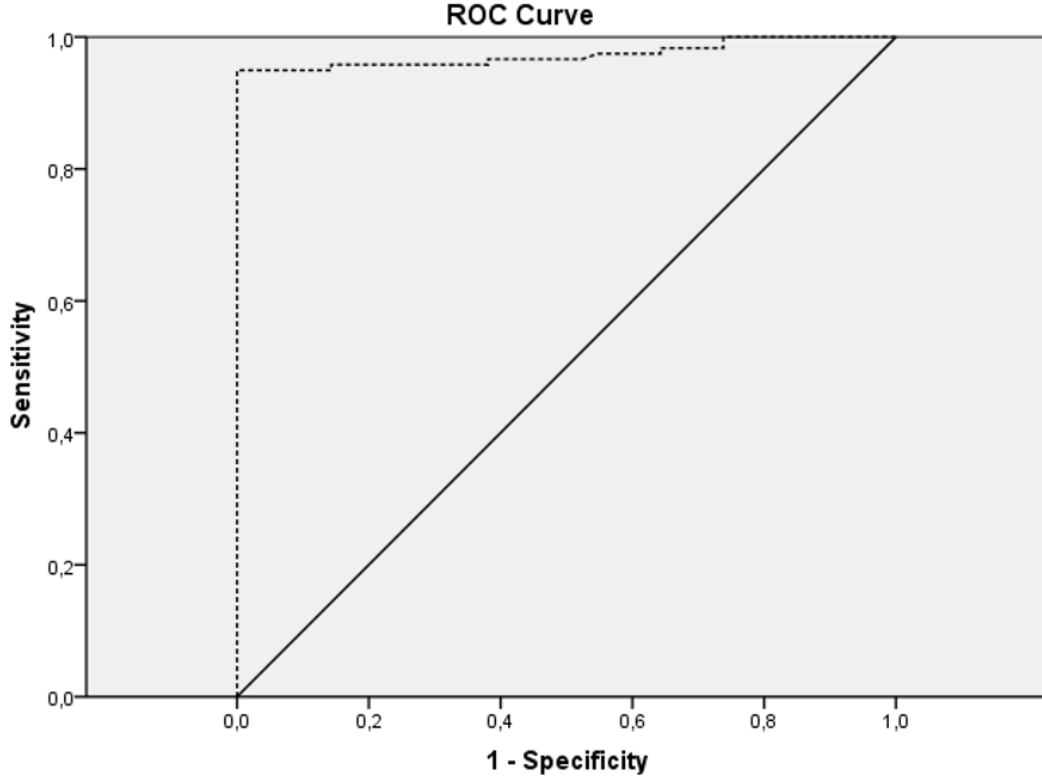
MIS-C hastalarında üfürüm, anevrizma, mitral yetmezlik, triküspit yetmezliği varlığı ile ölçülen ADMA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.30 MIS-C Hastalarında EKO Bulguları ile ADMA Sonucunun Karşılaştırılması

	MIS-C Hastaları		p*
	ADMA Sonucu (ng/L)		
	Ortanca	1-3. çeyreklik	
Anevrizma			
Var	13713,20	-	0,632
Yok	15437,25	13178,25-21889,27	
Mitral yetmezlik			
Var	15735,50	13096,05-21944,85	0,778
Yok	13923,40	-	
Triküspit yetmezliği			
Var	18292,50	13923,40-24086,10	0,151
Yok	13724,40	11472,40-18533,00	

*Mann-Whitney U testi

Hasta ve kontrol gruplarında ADMA düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için yapılan ROC analizinde p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,001$), eğri altında kalan alanın 0,973 olduğu saptandı (Şekil 4.5) (Tablo 4.32).



Şekil 4.5 ADMA düzeylerinin öngörücü etkisinin analizi (ROC Eğrisi)

Tablo 4.31 ADMA Düzeyi İçin Yapılan ROC Analiz Sonucu

	EAA	Standart hasta	p	%95 Güven Aralığı
ADMA	0,973	0,012	<0,001	0,950-0,997

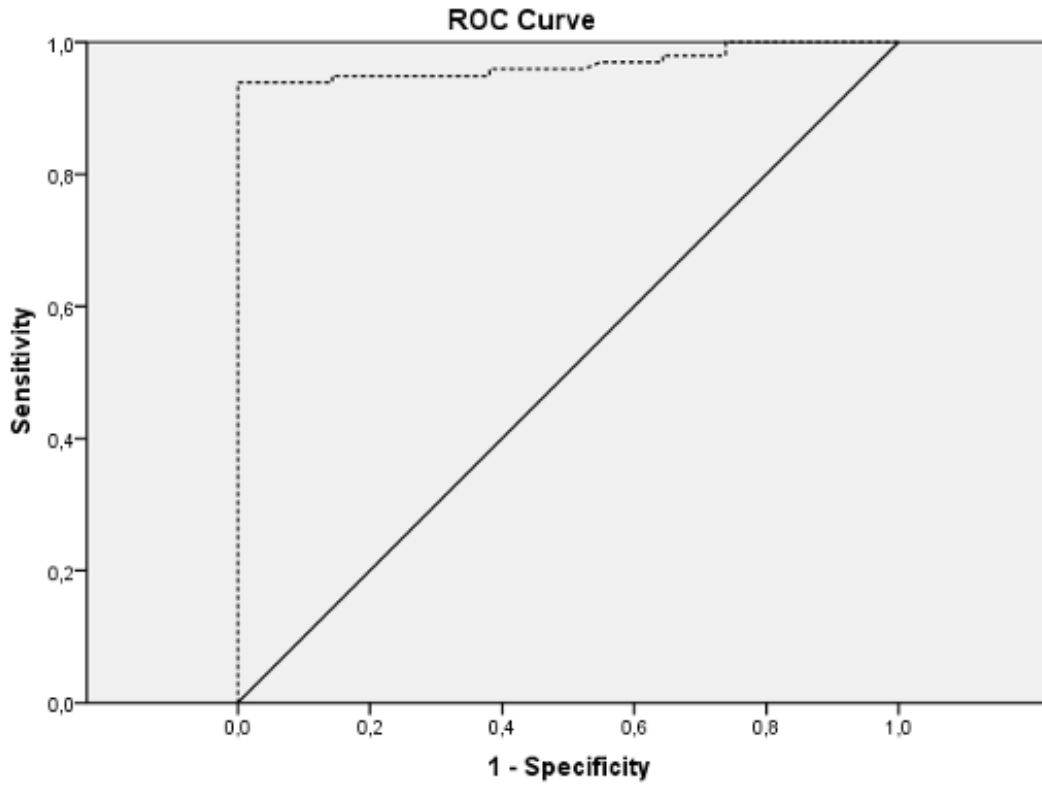
EAA: Eğri Altındaki Alan

ADMA değeri için hasta ve kontrol grupları arasında yapılan ROC analizi için iki ayrı cut off değeri belirlendi. ADMA değeri 6135,15 ng/L alındığında sensitivite %95,0, spesifisite %100,0, pozitif prediktif değer %100,0, negatif prediktif değer %87,5 olarak hesaplandı (Tablo 4.33).

Tablo 4.32 ADMA İçin ROC Analizi ile Belirlenen Cut Off Değerleri

		Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
		(%)	(%)	(%)	(%)
Cut Off Değerleri	6135,15	95,0	100,0	100,0	87,5
	6078,50	95,0	97,6	99,1	87,2

Hasta grubunda MIS-C hastaları dışlanarak, ROC analizi tekrarlandı. MIS-C hastalarının dışlandığı hasta ve kontrol gruplarında ADMA düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için yapılan ROC analizinde p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,001$), eğri altında kalan alanın 0,968 olduğu saptandı (şekil 4.6) (Tablo 4.34).



şekil 4.6 MIS-C- Hastaları Dışlanarak ADMA düzeyi için çizilen ROC Eğrisi

Tablo 4.33 MIS-C Hastaları Dışlanarak ADMA Düzeyi İçin Yapılan ROC Analiz Sonucu

	EAA	Standart hasta	p	%95 Güven Aralığı
ADMA	0,968	0,014	<0,001	0,939-0,996

EAA: Eğri Altındaki Alan

ADMA değeri için MIS-C hastalarının dışlandığı hasta grubu ve kontrol grupları arasında yapılan ROC analizi için iki ayrı cut off değeri belirlendi. ADMA değeri 6135,15 ng/L alındığında sensitivite %93,9, spesifisite %100,0, pozitif prediktif değer %100,0, negatif prediktif değer %87,5 olarak hesaplandı (Tablo 4.35).

Tablo 4.34 MIS-C Hastaları Dışlanarak ROC Analizi ile Belirlenen Cut Off Değerleri

		Sensitivite	Spesifisite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
		(%)	(%)	(%)	(%)
Cut Off	6135,15	93,9	100,0	100,0	87,5
Değerleri	6078,50	93,9	97,6	98,9	87,2

5. TARTIŞMA

COVID-19; Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkmış ve hızla yayılarak tüm dünyayı etkileyen pandemi haline gelmiştir. COVID-19 enfeksiyonu erişkin hastalarda basit soğuk algınlığından akut respirtuar distres sendromuna kadar geniş yelpazede bir kliniğe neden olmaktadır. Çocuk hastalarda ise erişkin hastalara göre genel olarak daha iyi seyreder. Klinik çoğunlukla asemptomatik veya daha hafif seyretse de bazı olgularda şiddetli seyredebilmektedir. Bazı vakaların uzun süre servis takibi gerekebilirken bazıları yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Nitekim Nisan 2020'de, COVID-19'u takiben çocuklarda şiddetli vakalara ve ölümlere neden olabilen MIS-C hastalığı tanımlanmıştır (Riphagen ve ark 2020). Biz çalışmamızda, COVID-19 ve MIS-C tanısı konulan hastaların başvuru ve takiplerindeki klinik, laboratuvar özelliklerini ve endotelial disfonksiyonunun bir göstergesi olan serum ADMA düzeylerinin bu hastalardaki durumunu araştırdık. Hastaların kliniği şiddetlendikçe ADMA seviyelerinin yükseldiğini tespit ettik.

COVID-19 tanısıyla takipli hastaların, ayaktan takip edilenler, servise yatırılarak takip edilenler ve MIS-C ile takip edilenlerin çoğunluğu erkek iken yoğun bakımda takip edilenlerin çoğunluğu kız idi. Ancak tüm gruplarda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Çalışmanın yaş ortalaması 108,7±65,8 ay idi Ayaktan COVID-19 hastalarının ortanca yaşı 144,0 ay, yatan COVID-19 hastalarının 108,0 ay, yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarının 80,5 ay, MIS-C hastalarının 138,0 ay ve kontrol grubu hastalarının yaş ortancası 104,8 aydı. Hasta popülasyonunun ortanca yaşı en düşük olan yoğun bakım takibi yapılan hastalar iken tüm grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,088). Cura Yayla ve arkadaşlarının (2020) 220 pediatrik COVID-19 hastasını incelediği çalışmasında hastaların %48,2'si erkek, %51,8'i kız, ortalama yaşları 10 olarak bulunmuştur. Bunun yanında İspanya'da 47 farklı yoğun bakım merkezi verileri ile yapılan bir incelemede yoğun bakımda takip edilen COVID-19 ve MIS-C hastalarının %55,2'si erkek %44,8'i kız, ortanca yaşları 3,2 yıl olarak bulunmuştur (Garcia ve ark 2020). Yapılan başka bir çalışmada yoğun bakımda izlenen 48 COVID-19 hastasında, hastaların %52'si erkek, %48'si kız, ortanca yaşları 13 olarak bulunmuştur (Shekerdeman ve ark 2020). Wang ve arkadaşları (2021) tarafından 713 COVID-19 tanılı hastanın incelendiği çok merkezli çalışmada yaş ortalaması 8 yıl, cinsiyet dağılımları %52,3 erkek, %47,7 kız olarak saptanmıştır. Tüm bu verilerin ışığında çalışmamızın MIS-C dışındaki hasta popülasyonunun yaş dağılımı literatür ile uyumlu izlenmiştir. MIS-C

hastalarında ise çalışmamızda literatürdekine göre yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Bu durum MIS-C hasta sayımızın düşük olması nedeniyle olabilir. Çalışmamızda gruplardaki cinsiyet dağılımı benzerdi. Bu durum literatür ile uyumlu olarak çocuklarda COVID-19 şiddetinin cinsiyetten bağımsız olduğunu göstermektedir. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da MIS-C grubunda literatür verileriyle uyumlu olarak erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü söyleyebiliriz.

COVID-19'a yakalanma riskini arttıran en önemli faktörlerden biri enfekte bireyle temasıdır. Bu temaslar en çok aile üyeleri arasında olmaktadır. İnkübasyon süresi virüsün alımından itibaren ortalama 3-7 gün civarında olmakla birlikte 14 güne uzayan vakalar da vardır. Çalışmamızda ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 8'inde (%25,8), serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 18'inde (%32,7), MIS-C ile takipli hastaların 17'sinde (%80,9) ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 5'inde (%41,7) temas öyküsü vardı. Chan ve arkadaşlarının (2020) 257 hasta ile yaptığı bir çalışmada, COVID-19 olan çocukların 183'ünün (%71,2) aile içi teması olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda servise yatan ve ayaktan takip edilen COVID-19'lu hastalarda temas oranı literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum aile bireylerinin semptomatik olduğu dönemde tarama yaptırmaması ya da enfeksiyonu asemptomatik geçirenlerin tanısı konmadığı için temas olsa da kanıtlanamamış olması nedeniyle olabilir

Çalışmamızda MIS-C hastalarımızın 17'si öncesinde COVID-19 geçirdiğini biliyordu. Bu 17 hastanın COVID-19 geçirme ve MIS-C tanısı alması arasındaki süre 2 hafta ile 40 gün arasında idi. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirdikten yaklaşık 2-6 hafta sonra MIS-C kliniği olduğu gözlenmiştir (Patel, 2022). Çalışmamızda tespit edilen COVID-19 sonrası MIS-C oluşma zamanı verileri literatür ile uyumlu idi. Hastalarımızın dördünde klinik MIS-C ile uyumlu iken, yakın zamanda COVID-19 tanısı yoktu. Yapılan tetkiklerinde kliniği MIS-C ile uyumlu olan hastalarda COVID-19 antikor pozitifliği saptanarak COVID-19 geçirdikleri tespit edildi. Bu durum da asemptomatik COVID-19 geçirme sonrası da MIS-C gelişebileceğini bize göstermektedir. Bu bilgiler ışığında MIS-C kliniği ile gelen hastalarda yakın zamanda COVID-19 tanısı olmasa bile MIS-C akılda tutulmalıdır.

Servise yatan COVID-19 hastalarının ortalama yatış süresi 6 gün, yoğun bakıma yatan hastaların 12 gün, MIS-C hastalarının 9 gündü. Servise yatan COVID-19 hastalarının hastanede ortalama yatış süresi, yoğun bakımda takip edilen COVID-19 ve MIS-C hastalarına göre anlamlı düşüktü. Bu durum yoğun bakım ve MIS-C hastalarının tedavi süresinin daha uzun olması, diğer hasta gruplarına oranla daha kötü seyretme ve klinik

düzelmenin daha yavaş seyretmesiyle ilişkilidir. Özellikle merkezimizde takip ettiğimiz yoğun bakıma yatan COVID-19 tanılı hastaların entübasyon gerektiren ciddi solunum sıkıntıları olması, inotrop desteği gerektiren klinikleri, aynı şekilde MIS-C hastalarımızın inotrop desteği gerektirenleri olması tedavi sürecindeki uzamadaki etkenler olarak gösterilebilir. COVID-19 tanılı çocuk hastaların incelendiği bir derlemede ortalama hastanede yatış günü 13,6 gün olarak bildirilmiştir (Patel, 2020). Çalışmamızda serviste yatan COVID-19 hastalarını, yoğun bakımda takipli COVID-19 hastalarını ve MIS-C hastalarının yatış sürelerini kıyaslamamız literatüre katkı sağlamıştır.

Çalışmamızda 21 MIS-C hastamızın 17'si serviste (%80,9), dördü yoğun bakımda (%19,1) takip edilmiştir. MIS-C hastalarımızın yoğun bakıma yatma nedeni, hipotansiyon ve şok bulguları gelişmesi ve noninvaziv ve/veya invaziv oksijen desteği ihtiyacı doğmasıdır. Hoste ve arkadaşlarının (2021) 953 MIS-C hastasını inceledikleri bir derlemede hastaların %50,3'ünde solunum yolu semptomları, %56,3'sında şok bulguları görülmüştür. Hastaların çoğunluğunun (%73,3) yoğun bakım tedavisine ihtiyacı olduğu, %3,8'inin ise ekstrakorporeal membran oksijenasyonu tedavisine ihtiyaç duyduğu görülmüştür (Hoste ve ark 2021).

Çalışmamızda COVID-19 tanısıyla yoğun bakımda takip edilen bir ve MIS-C tanılı iki hastamız exitus olmuştur. COVID-19 tanılı hastalar içinde mortalite oranı %1, MIS-C hastalarının ise %9,5'tir. Hoste ve arkadaşlarının (2021) 953 MIS-C hastasını inceledikleri bir derlemede ise mortalite oranı %1,9 bulunmuştur. MIS-C hasta sayımızın çok düşük olması, merkezimizin 3. basamak olması nedeniyle özellikli hasta takibi mortaliteyi belirleyen etkenler olarak sayılabilir.

Kronik hastalık zemininde enfeksiyonların kliniği daha ağır seyretmektedir. COVID-19 enfeksiyonu için yetişkin hastalarda altta yatan birçok hastalık mortalite açısından risk teşkil eder. Bunlardan en önemlileri kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, maligniteler, immun süpresif tedavi alma veya organ nakli, kronik böbrek yetmezliği, obezite ve sigara kullanımı gibi durumlardır (Gale ve ark 2022). Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar yetişkin çalışmalarına göre daha azdır. Çalışmamızda ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların hiçbirinin kronik hastalığı yoktu, serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların %25,5'inde, yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların %41,7'sinde, MIS-C ile takipli hastaların %4,8'inde bilinen kronik hastalık vardı. Tsankov ve arkadaşları (2020) tarafından 275.661 çocuk hasta ile yapılan meta-analizde 9.353 hastada altta yatan kronik hastalık bulunduğu saptanmıştır. Özellikle kardiyovasküler hastalık, malignite ve obezitenin COVID-19

yakalanma riskini ve mortalitesini arttırdığı saptanmıştır (Tsankov ve ark 2020). Wanga ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada 713 çocuk hasta incelenmiş hastaların %32,5'inde altta yatan bir, %51,3'inde altta yatan iki ve %16,1'inde altta yatan üç kronik hastalık tespit edilmiştir. Bunlardan en sık olanlar %32,4 obezite, %16'sı astım ve diğer havayolu hastalıklarıdır (Wanga ve ark 2021). İspanya'da yapılan çok merkezli bir yoğun bakım çalışmasında COVID-19 hastalarının %48,3'ünün altta yatan hastalığı olduğu, MIS-C hastalarının altta yatan ek hastalık bulunma oranı %17,8, mortal seyredenlerin tamamının kronik hastalığı olan hastalar olduğu saptanmıştır (Garcia ve ark 2020). Çiftdoğan ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında MIS-C hastaların %11,8'inde altta yatan ek hastalık vardır. Rostad ve arkadaşlarının (2021) pediatrik COVID-19 ile MIS-C hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada, COVID-19 olan grupta en az bir ek hastalık bulunma oranı %81, MIS-C olan grupta ise %27 olarak saptanmıştır. Kronik hastalığı olup COVID-19 geçiren hastalarının yatış oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu da altta yatan hastalığın COVID-19 şiddetini etkileyebileceğini göstermektedir. Literatürle uyumlu olarak yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 grubumuzda ek hastalık bulunma oranı MIS-C grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Aynı şekilde literatür verileri hastaneye yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarının MIS-C hastalarına oranla daha yüksek oranda kronik hastalığa sahip olduğu yönündedir. Çalışmamızda ADMA değerini etkileyebildiği kanıtlanan diyabetes mellitus, kardiyak hastalıklar, maligniteler, obezite, hipertansiyon, proteinüri gibi kronik hastalıklar çalışma grubuna dahil edilmediği için özellikle MIS-C grubunda olmak üzere kronik hastalık oranı literatür verilerine göre daha düşük bulunmuştur.

COVID-19 olan çocuklar asemptomatik seyir gösterebilir. Yapılan çalışmalarda, semptomatik çocuk hastalarda başvuru anındaki en sık yakınma ateş ve öksürüktür. Bunları boğaz ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, nefes darlığı, baş ağrısı, burun akıntısı, kusma ve ishal gibi semptomlar takip etmektedir (De Souza ve ark 2020). Çalışmamızda asemptomatik olan hastalar hastaneye başvurmadığı için çalışmamızda sadece semptomatik olan hastalar alınmıştır. COVID-19 nedeniyle çalışmaya aldığımız hastaların en sık semptomları ateş, öksürük ve halsizlikti. Servise yatan COVID-19 hastalarının en sık semptomu da ateş ve halsizlikti. Kusma beslenememe solunum sıkıntısı bunu takip etti. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının tamamında halsizlik, beslenememe, ateş vardı. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların %58,1'inde, serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların %65,5'inde, yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların %33,3'ünde, MIS-C ile takipli hastaların %23,8'inde öksürük vardı. Serviste yatırılarak

takip edilen COVID-19 hastalarında öksürük bulunma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p=0,005$). Hastalarda görülen semptomlar değerlendirildiğinde, yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastalarda ateş, halsizlik, beslenememe, ishal, karın ağrısı, eklem ağrısı ve döküntü bulunma sıklığı ayaktan takipli COVID-19 ve serviste yatarak takip edilen COVID-19 hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,027$; $p<0,001$; $p=0,030$; $p<0,001$). Souza ve arkadaşlarının (2020) 1124 hastayı inceledikleri bir meta analizde en sık görülen semptom ateş (%47,5) iken, bunu öksürük (%41,5), nazal semptomlar (%11,2), ishal (%8,1) ve bulantı/kusma (%7,1) izlemektedir. Zheng ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada COVID-19 vakalarında en sık semptomun ateş olduğunu bildirmişlerdir. Bunları sırasıyla öksürük ve diyare izlemiştir (Zheng ve ark 2020). Alpcan ve arkadaşlarının (2021) yaptıkları çalışmada ise en sık görülen semptomlar sırasıyla ateş, öksürük ve halsizliktir. Yayla ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada, hafif vakalarda sırasıyla ateş, öksürük, boğaz ağrısı; orta kliniği olan vakalarda, sırasıyla öksürük, ateş, boğaz ağrısı; ağır veya ciddi kliniği olan vakalarda ise sırasıyla ateş, miyalji, halsizlik ve öksürük en sık görülen semptomlardır. Bizim hastalarımızda da semptom sıklıkları literatürle benzer saptandı.

Şiddetli COVID-19 olan çocuklarda nörolojik semptomların görülme ihtimali de akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda servise yatan dört hastada, yoğun bakıma yatan üç hastada COVID-19 ilişkili nöbet geçirme öyküsü vardı. Hastaların nöbetleri iki hastada basit febril konvülsiyon şeklinde olmuştu. Bu hastaların sonraki takiplerinde nöbet tekrarı yaşanmadı. Diğer beş hasta zaten epilepsi tanılı hastalardı. Literatürde COVID-19 ilişkili konvülsiyon bildirilen vakalar bulunmaktadır (Delly F ve ark 2020, Galanopoulou ve ark 2020, Moriguchi ve ark 2020). Bilinen epilepsisi olan hastalarda viral enfeksiyonların nöbetleri tetiklediği bilinmektedir. Bizim de epilepsisi olan beş hastamızda COVID-19'un nöbeti tetiklediği görüldü.

MIS-C klinik bulguları geniş bir yelpazede görülmektedir. Hastalarda gastrointestinal, mukokutanöz, nörolojik, hematolojik, alt ve üst solunum sistemine ait çeşitli şikayetler ve klinik bulgular değişen oranlarda izlenmektedir. Çalışmamızda MIS-C hastalarının tamamında yüksek ateş, halsizlik, beslenememe vardı. Ardından onu takip eden en sık semptomlar konjonktivit (%66,7), karın ağrısı (%57,1), döküntü (%52,4), kusma (%38,1), ishal (%33,3), eklem ağrısı (%33,3) olarak saptanmıştır. Çiftdoğan ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında MIS- C hastaların tamamı yüksek ateş ile başvurmuş olup, %81,8'inde yorgunluk, %64,3'ünde karın ağrısı, %54,4'ünde döküntü, %49,7'sinde konjonktivit, %46,6'sında kusma, %42,2'sinde ishal, %34,6'sında ise herhangi bir

solunum semptomu saptanmıştır. Tolunay ve arkadaşlarının (2021) 52 MIS-C hastasını inceledikleri çalışmada hastaların %92,3'ünde ateş, %76,9'unda karın ağrısı, %48,1'inde döküntü en yaygın geliş semptomlarıydı. Özsüreççi ve arkadaşları (2021)'nin çalışmasında MIS-C hastalarının hepsinde ateş vardır. İkinci en sık semptom bilateral nonpürülan konjonktivit ve taşikardidir. Bunları miyalji ve karın ağrısı takip etmektedir (Özsüreççi ve ark 2021). Dhanalakshmi ve arkadaşları (2020)'nin çalışmasında da MIS-C hastalarının hepsinde ateş görülmekte olup, ikinci en sık görülen semptom ise mukokutanöz lezyonlardır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi hemen hemen tüm dünya verilerinde MIS-C hastalarında ateş en önemli semptom olmuştur. MIS-C'de görülen diğer semptomların sıklıkları ve yaygınlığı da çalışmamızda literatürle benzer olarak saptanmıştır.

Yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 grubunda ağırlıklı olarak solunum semptomları saptanmıştır. Çalışmamızda yoğun bakımda yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarında dispne, solunum sıkıntısı, ral, oksijen saturasyon düşüklüğü ve takipne bulunma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MIS-C hastalarında ise çilek dili, konjonktivit ve ense sertliği görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. Literatürde COVID-19 çocuk hastalarının fizik muayene bulgularının bildirildiği çalışma çok az sayıdadır. Çalışmamızda fizik muayene bulgularının serum ADMA düzeyi ile ilişkisinin incelenmiş olması ve fizik muayene bulgularının sıklığının bildirilmiş olmasının literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Laboratuvar bulguları hiçbir zaman klinikten bağımsız düşünülemez. Ancak klinik olarak da uyumlu vakalarda, laboratuvar bulguları, COVID-19 gibi pandemiye neden olan, milyonlarca insanın ölümüne yol açan bir hastalık için çok önemli bir yere sahiptir. Literatürde bazı laboratuvar bulgularının yüksekliği ya da azlığının COVID-19 şiddetiyle ilişkili olduğu yönünde çok fazla çalışma vardır. Ayrıca COVID-19'u daha yeni öğrenirken onunla ilişkili olarak ortaya çıkan MIS-C tanısı da tıp camiası için ilk çıktığı dönemde çok yeni bir tanı olup tanı, tedavi ve takip sürecinde laboratuvar bulguları, en önemli destekleyici bulgulardan olmuştur.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının ortanca lökosit sayısı (13525 μ L) ve ortanca nötrofil sayısı (10825 μ L) diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p=0,001$, $p<0,001$). MIS-C hastalarında, lenfosit sayısı ortancası (830 μ L) diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Hemogloblin ortancası yoğun bakımda takip edilen COVID-19 ve MIS-C hastalarında diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). MIS-C hastalarında ortanca PDW değeri (16,30 fL), diğer gruplara göre anlamlı

yüksek, ortanca monosit değeri (220 μ L) diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Hasta grubunda ortanca eozinofil sayısı (110 μ L) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi. Özsüreççi ve arkadaşları (2021) tarafından şiddetli klinik gösteren COVID-19 ve MIS-C hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada, lökosit ve nötrofil sayısı MIS-C grubunda, lenfosit sayısı COVID-19 grubunda daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda COVID-19'da lenfopeni, nötrofilinin yaygın olarak görüldüğü ve daha şiddetli viral enfeksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Liu J ve ark 2020).

Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile bir korelasyon gösterir. MPV trombosit fonksiyonunun basit, ucuz ve kolayca elde edilen bir biyobelirtecidir. (Martin ve ark 1983). Çalışmamızda hasta grubunun MPV ortancası kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0,001$). Gao ve arkadaşları (2020) COVID-19 tanısı konulan hastalarda IL-6 düzeyleri ve hastalık şiddeti arasında doğru orantı olduğunu gösterdi. COVID-19'daki yüksek IL-6 seviyelerini, artan MPV değerinin bir sonucu olabileceğini göstermişlerdir. MPV değerinin bu gözlemlerine dayanarak, bu inflamasyon belirtecinin COVID-19 teşhisi için kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (Gumus ve ark 2021). Bizim çalışmamızda IL-6 sadece MIS-C hastalarında ve bazı yoğun bakım hastalarında çalışılabilir. Bu iki grupta normalin çok üzerinde seyretmiştir. Klinik gösterge olarak kullanılabilir. IL-6 bakamadığımız hastalarda MPV yüksek olması IL-6 yüksekliğini de gösterebilir. MPV basit bir testle inflamasyonu gösterme etkisinden dolayı önem arz etmektedir.

Çalışmamızda NLO ortancası yoğun bakımda takip edilen COVID-19 ve MIS-C hastalarında diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Yapılan çalışmalarda COVID-19 'da yüksek NLO düzeylerinin yaygın olarak görüldüğü ve daha şiddetli viral enfeksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. NLO değerinin şiddetli COVID-19 için güçlü bir öngörücü ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini gösteren kanıtlar mevcuttur (Liu J ve ark 2020). COVID-19 tanılı hastaların birçok laboratuvar parametresinin incelendiği bir meta-analizde, COVID-19 pozitif hastalar arasında kliniği ağır olanların, daha hafif olanlara göre lenfosit sayısının daha düşük, nötrofil sayısının ve NLO değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. NLO yüksekliğinin, erken tanı ve hastalık ciddiyetini izlemekte yararlı olabileceğini gösterilmiştir (Ghahramani ve ark 2020). Bizim verilerimiz de bu literatür verisini desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda ortanca trombosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edildi. MIS-C ve yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında

trombositopeni oranı en yüksekti. Guan ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 tanılı 1099 çocuğun bulgularını inceledikleri çalışmada %36 oranında trombositopeni tespit etmişlerdir ve trombositopeni oranı kliniği daha şiddetli olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Trombositopeni COVID-19 hastalarında kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir (Lippi ve ark 2020). Çalışmamızda eksitus olan hastalarımızın da hepsinde trombositopeni mevcuttu.

MIS-C olan hastalarda sodyum değeri ortancası diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Özsüreççi ve arkadaşları (2021) tarafından şiddetli klinik gösteren COVID-19 ve MIS-C hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada sodyum düzeyleri COVID-19 grubunda daha yüksek saptanmıştır. Reiff ve arkadaşlarının (2021) çalışmada da sodyum düzeyleri COVID-19 grubunda daha yüksek saptanmıştır. Verilerimiz literatürle uyumludur. Kontrol grubunda AST ve ALT değerleri diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı. Bu da birçok viral enfeksiyon da olduğu gibi COVID-19 ve ilişkili durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler olabileceğini göstermektedir.

LDH enzimi aerobik glikolizin son aşaması olan piruvatın laktata geri dönüşümlü dönüşümünü katalize eder. Çalışmamızda yoğun bakıma yatan COVID-19 tanılı hastalar ve MIS-C hastaları arasında LDH açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Pereira ve arkadaşlarının (2020) şiddetli klinik ve yüksek mortalite ile giden COVID-19 ile MIS-C hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada COVID-19 ve MIS-C grupları arasında LDH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamız da bu verileri destekler niteliktedir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 tanısı alan hastalarda LDH düzeyi kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (Lu J ve ark 2018). Çalışmamızda kontrol grubu hastalarına LDH bakılmadığı için bu fark gösterilememiştir.

COVID-19 geçiren bazı çocuklarda kontrolsüz sitokin salınımı olur ve sitokin fırtınası oluşur. Oluşan sitokin fırtınası şiddetli enflamasyona neden olur. COVID-19 nedeniyle ortaya çıkan şiddetli enflamasyonun sonucu olarak D-dimer, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, fibrinojen, ferritin gibi enflamatuvar göstergeler yükselir. (Zhang ve ark 2020, Ponti ve ark 2020). Çalışmamızda MIS-C olan hastalarda CRP (160,17 mg/dl) ve prokalsitonin ortancası (3,32 ng/mL) diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. Yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında hastalığın şiddeti ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (Chan, 2020). 89 hastayla yapılan bir çalışmada solunum yetmezliği gelişmesi ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında

hastaların CRP düzeyinin belirleyici olduğu, CRP düzeyinin 32,5 mg/dl ve üzeri olmasının solunum yetmezliği gelişmesinde belirleyici bir seviye olduğu bulunmuştur (Herold 2020).

COVID-19’da endotel hasarı zeminde ve pıhtılaşmaya yatkınlıkla sonuçlanan bir koagülasyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak inflamasyon ve kompleman aracılı bir endotel hasarı oluşur (Engelman ve ark 2013, England ve ark 2020). Pıhtılaşma kaskadı endotel hasarıyla birlikte aktif hale gelir. Fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtı oluşur, pıhtı eriyince D-dimer gibi fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır (Esper ve ark 2006). Çalışmamızda da literatürdeki verileri destekler şekilde COVID-19 hastası çocuklarda, inflamasyon ve pıhtılaşma belirteçlerinin sıklıkla yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında ve MIS-C tanılı hastalarda D-Dimer değeri, ayaktan ve servise yatarak takip edilen COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$). COVID-19 hastalarında görülen D-dimer yüksekliğinin hastalığa bağlı gelişen koagülopatiden kaynaklı olduğuna ve yüksek serum seviyeleri yüksek tromboembolik risk oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ek olarak D-dimer seviyeleri şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (Rostami ve ark 2020).

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında ve MIS-C tanılı hastalarında PT değeri, fibrinojen değeri, ferritin değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Bu sonuçlar da COVID-19 ilişkili koagülopati bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda D vitamini çok sınırlı sayıda hastaya bakılabilmıştır ve bakılan hastalarda düşük gelmiştir. Doğan ve arkadaşlarının (2022) 88 COVID-19 pozitif, 88 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada, hasta grubun D vitamini düzeyleri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Alpcan ve arkadaşları (2021) 75 COVID-19 pozitif ve 80 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarının D vitamini düzeyi kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptamışlardır. Kontrol grubumuzda ve hasta grubumuzun büyük bir kısmında D vitamini bakamadığımız için istatistiksel anlamı gösteremesek de baktığımız hastalardaki düşük değerler D vitamini eksikliğinin süreci tetikleyebileceğini ve tedavide D vitamini verilmesinin de akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Çocuklarda COVID-19’da ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir. Bilateral, özellikle orta ve alt zonlarda periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı dansite artışı ve konsolide alanlar görülebilir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında PAAC’de tutulum görülme oranları açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Yoğun bakımda yatan hastalarda

PAAC grafisinde tutulum görülme oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürle uyumlu olarak çocuk hastalardaki en büyük yoğun bakıma yatış nedeni solunum sıkıntısıydı (Götzinger ve ark 2022).

Akut COVID-19 enfeksiyonunun aksine, MIS-C’de akciğer tutulumu nadirdir. Periferik yerleşimli çoklu buzlu cam ve konsolidasyon alanları gibi akut COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen tipik akciğer bulgularının MIS-C’de görülmediği bildirilmiştir. Göğüs radyografisinde gözlenen en yaygın bulguların, hava yolu inflamasyonuna bağlı olabilen perihiler dolgunluk ve peribronşiyal kalınlaşma olduğu bildirilmiştir (Patel 2022). Çalışmamızda MIS-C’li hastalarımızın %52,4’ünde PAAG’inde tutulum vardı.

Solunum sistemi bulguları PAAG ile açıklanamayan ya da kliniğinde kötüleşme olan hastalarda durumuna göre karar verilerek gerekirse toraks BT çekilebilir. Çocuk hasta grubunda yetiştikine oranla BT çekilme oranı çok daha düşüktür. Yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların toraks BT’inde tutulum olma oranı diğer gruplara göre daha yüksekti ($p=0,020$). Hastalarımıza PAAG ve klinik normalse çocuk hastaları radyasyonun olası etkilerinden korumak için BT çekilmedi. O yüzden yetişkin hasta gruplarından farklı olarak sadece BT çekilerek tanı konulan hastamız yoktur. Ayrıca BT’de tutulum görülen hastalarımızın bulguları literatürdekine benzerdir.

Kardiyak özgülüğü nedeniyle, laboratuvar kardiyak belirteci troponin, MIS-C hastalarında miyokard hasarının teşhisi için kriter olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında ve MIS-C tanılı hastalarda troponin değeri, ayaktan ve servise yatarak takip edilen COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti ($p<0,005$). Garcia ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında MIS-C hastalarının %75,6’sının troponin düzeyi artmış olarak saptanmış ve ortalaması 55,4 ng/ml olarak bulunmuştur. Özsüreççi ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında MIS-C grubunda ortanca troponin düzeyi 58 µg/L, COVID-19 grubunda 6,4 µg/L olarak bulunmuş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Pereira ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında MIS-C grubunda, COVID-19’a kıyasla troponin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız da literatürle uyumlu gelmiştir. Troponinin yüksek olduğu gruplarda düşük olduğu gruplara göre miyokard hasarının daha fazla geliştiği söylenebilir.

Birçok kardiyak etkilenmeleri erken tanımak önem kazanmaktadır. Erken tanı, tedavi yaklaşımlarını değiştirerek hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Hastalarımızın elektro kardiyografi bulgularına baktığımızda MIS-C hastalarının ortanca PR mesafesi yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının

ortanca PR mesafesinden anlamlı yüksekti. Hasta grupları arasında QTC arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastaları ve MIS-C hastalarının 32'sine EKO yapıldı. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının tamamında ($n=7$) mitral yetmezlik ve triküspit yetmezlik olduğu saptandı. MIS-C tanılı hastaların birinde (%5,3) anevrizma, 19'unda (%94,4) mitral yetmezlik, 11'inde (%61,1) triküspit yetmezlik vardı. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastaları ve MIS-C hastaları arasında EKO bulguları açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Pereira ve arkadaşlarının (2020) şiddetli klinik ve yüksek mortalite ile giden COVID-19 ile MIS-C hastalarını karşılaştırdıkları, COVID-19 hastalarının %60'ının MIS-C hastalarının %100'ünün yoğun bakımda izlendiği çalışmada, kardiyak anormallikler MIS-C grubunda COVID-19'a kıyasla (%100'karşı %2) daha fazla görülmüştür. Kaushik ve arkadaşları (2020) tarafından yoğun bakımda yatan MIS-C tanılı hastaların incelendiği çalışmada ejeksiyon fraksiyonunun hastaların %12'sinde %30'un altında, %53'ünde %30-50 arası, %34'ünde %50'in üzerinde olduğu belirtilmiş, hastaların %95'inin sol ventrikül fonksiyonlarının taburculuk öncesi düzeldiği bildirilmiştir. Belhadjer ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada hastaların %17'sinde koroner arterlerde dilatasyon, %8,5'inde perikardiyal efüzyon saptandığı rapor edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece MIS-C hastaları ve yoğun bakıma yatan bazı COVID-19 hastalarının bir kısmı EKO ile değerlendirilebilmiştir. Diğer hastalarda ise klinik olmadığı için yapılamamıştır. Dolayısıyla bir kıyaslama da yapılamamıştır. EKO yapılan hastalarda kardiyak etkilenme hafif derecelerde de olsa vardır. Eğer kontrol grubuna ve ayaktan takip edilen, servise yatan COVID-19 hastalarına da yapılabilseydi EKO bulgularında istatistiksel fark görüleceği kanaatindeyiz.

Hastalarımızın immünolojik tetkiklerine baktığımızda çok az hastada IG'ler, PLAG ve TREC alınmış olmasına rağmen alınan hastaların büyük kısmında düşük saptanmıştır. Tüm hastalardan bakılabilseydi aradaki farkın daha net görülebileceği kanaatindeyiz.

COVID-19 hastaları için standart veya spesifik tedavi planları bulunmamaktadır. Tedavi esas olarak diğer viral enfeksiyonlarda da olduğu gibi semptomatik ve destekleyici tedavidir. Ancak böylesine bir pandemiye neden olan bu virüs için çok çeşitli ilaç çalışmaları yapılması da kaçınılmaz olmuştur. Pandemi süreci boyunca çeşitli tedaviler önerilmiş bir kısmından fayda görülmüş, bir kısmından vazgeçilmiştir. Çocuk hastalarda ise yetişkin hastalara oranla medikal tedavi seçenekleri daha kısıtlıdır. Çalışmamızda yoğun bakıma yatan COVID-19 hastaları ve tüm MIS-C hastalarında antibiyotik, kortikosteroid, inotrop tedavi kullanım oranı ayaktan ve servise yatan COVID-19

hastalarında göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında tedavide favipiravir kullanımı diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Garcia ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarının %79,3'ünün antibiyotik, %41,4'ünün lopinavir-ritonavir, %17,2'sinin remdesivir, %44,8'inin kortikosteroid, %6,9'unun İVİG, %20,7'sinin tosilizumab tedavisi, %24,1'inin inotrop desteği aldığı saptanmıştır. ABD'de bir merkezde yoğun bakımda izlenen 48 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %25'inin inotrop desteği, %17'sinin remdesivir veya diğer antiviral tedavi, %10'unun tosilizumab tedavisi aldığı saptanmıştır (Shekerdemian ve ark 2019). Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında antibiyotik, kortikosteroid, İVİG kullanım oranı literatürdekine göre daha yüksektir. Bu durum, hastanemizin 3. basamak olması, yoğun bakım hastalarında eşlik eden kronik hastalık oranının yüksek olması, kliniğin daha kötü seyretmesi ve yoğun bakımda takip edilen hasta sayısının az olması nedeniyle olabilir.

MIS-C ciddi organ tutulumuyla seyredebilen, şok gibi yaşamı tehdit edebilen durumların görülebildiği inflamatuvar bir hastalıktır. Bu yüzden tedavinin birinci amacı da tutulan organların işlevlerini eski haline getirmek, inflamasyonu baskılamak sonuç itibarıyla de mortalite ile morbiditeyi azaltmaktır. MIS-C tedavisi hastalığın birçok yönüyle KH'na benzemesi sayesinde ortaya çıkmıştır. Bu amaçla hastalarda destekleyici tedaviler, antibiyotikler, İVİG, kortikosteroidler, antikoagülanlar ve biyolojik ajanlar (anakinra vb.) kullanılmaktadır. Anti-inflamatuvar ilaçlar, özellikle İVİG ve sistemik kortikosteroidler, diğer çalışmalarda bildirilenlere benzer şekilde MIS-C hastalarımızı tedavi etmek için kullanılan ana ilaçlardı (Dufort ve ark 2020, Ramcharan ve ark 2020). Çalışmamızda MIS-C hastalarının tamamı İVİG, antibiyotik, DMAH, 19'u (%90,5) kortikosteroid tedavisi, yedi hasta (%33) anakinra, dört hasta (%19) inotrop desteği almıştır. DMAH, anakinra, İVİG kullanım oranları MIS-C olanlarda diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). İspanya'da yapılan çok merkezli yoğun bakım çalışmasında MIS-C hastalarının %93,3'ünün antibiyotik, %80'inin kortikosteroid, %51,1'inin İVİG, %24,4'ünün tosilizumab tedavisi, %66,7'sinin inotrop desteği aldığı saptanmıştır (Garcia ve ark 2020). Kaushik ve arkadaşları (2020) tarafından yoğun bakımda yatan MIS-C tanımlı hastaların incelendiği çalışmada hastaların %54'ünün İVİG, %51'inin kortikosteroid, %36'sının tosilizumab, %21'inin remdesivir, %12'sinin anakinra, %51'inin inotrop desteği, %81'inin antikoagülan tedavi aldığı saptanmıştır. Çiftdoğan ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında hastaların %93'ünün İVİG tedavisi, %83,8'inin kortikosteroid tedavisi, %59,9'unun antikoagülan tedavi, %19,1'inin inotrop desteği, %6,4'ünün

immünmodülatör tedavi aldığı saptanmıştır. Tolunay ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında hastaların %96,2'sinin İVİG, %71,2'sinin kortikostereoid tedavisi, %3,8'inin anakinra, %17,3'ünün inotrop desteği aldığı saptanmıştır. Pereira ve arkadaşlarının (2020) şiddetli klinik ve yüksek mortalite ile giden COVID-19 ile MIS-C hastalarını karşılaştırdıkları, COVID-19 hastalarının %60'ının MIS-C hastalarının %100'ünün yoğun bakımda izlendiği çalışmasında, MIS-C hastalarında İVİG, aspirin ve kortikosteroid tedavi oranı COVID-19 hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Özsüreççi ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında DMAH, glukokortikoidler, IVIG ve anakinra tedavilerinin MIS-C tanılı hastalarda COVID-19'lu hastalara kıyasla daha fazla kullanıldığı bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19'lu hastalarda ve MIS-C hastalarımızda, İVİG, kortikosteroid, DMAH, anakinra, inotrop tedavi oranı servise yatan ve ayaktan takip edilen COVID-19 grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Literatür verilerine göre bu tedavilere başlama oranı merkezimizde daha yüksek orandadır. Bu da merkezimizin kötüye gidişat olmadan erken tanı ve tedavi yaklaşımını benimsemesi nedeniyledir. Ayaktan takip edilen hastalarda tedaviye çok daha az ihtiyaç duyulması klinik gidişi iyi olan hastalarda İVİG, plazmaferez, anakinra, DMAH gibi tedavilerin tercih edilmeyip, özellikle ağır seyreden hastalarda bu tedavilerin kullanılması nedeniyledir.

COVID-19 basit ÜSYE semptomlarından akut respiratuar distress sendromuna kadar şiddetli halde görülebilen akciğer tutulumuyla gidebilen bir hastalıktır. Yetişkin hastalara oranla akciğer bulguları çocuk hasta grubunda daha nadirdir. Çalışmamızda, ayaktan takip edilen hastaların hiçbirinin, serviste takip edilen hastaların ise %60'ında solunum desteği ihtiyacı olmadı. Servis hastalarından %29,1'ine serbest oksijen, %7,3'üne YANKO tedavisi verildi ve %1,8'inde CPAP ihtiyacı oldu. Yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarının %50'sinde entübasyon ihtiyacı doğdu. Geri kalan hastalar non-invaziv mekanik ventilasyonla takip edildi. MIS-C hastalarının ise %71,4'ü solunum desteğine ihtiyaç duymadı. Yapılan bir çalışmada MIS-C tanılı hastaların %62'sinin, COVID-19 hastalarının tamamının oksijen desteği aldığı, YANKO ihtiyacının COVID-19 hastalarında daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Reiff ve ark 2021). Wanga ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada COVID-19 tanılı 713 hastanın %54'ünün oksijen desteği ihtiyacı olmuştur. YANKO (%36,9) bu çalışmada en çok kullanılan yöntem olmuştur. Aynı çalışmada hastaların %14,5'i entübe edilmiştir (Wanga ve ark 2021). Garcia ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında COVID-19 hastalarının %69'unun oksijen desteği ihtiyacı olduğu, %41,4'ünün YANKO tedavisi aldığı ve %41,4'ünün entübe olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada MIS-C hastalarının %80'inin oksijen desteği ihtiyacı

olduğu, %31,1'inin YANKO ve %13,3'ünün entübe olduğu saptanmıştır (Garcia ve ark 2020). Kaushik ve arkadaşları (2020) tarafından yoğun bakımda yatan MIS-C tanılı hastaların incelendiği çalışmada hastaların %36'sı non-invaziv mekanik ventilasyon, %15'i invaziv mekanik ventilasyon desteği almıştır. Çalışmamızda yoğun bakıma yatan hastalarımızda entübasyon oranının literatüre göre fazla olması yoğun bakım hasta sayımızın az olmasından ve entübe edilen hastaların kronik hastalıkları nedeniyle olabilir. Ayrıca MIS-C tanılı hastalarımızın solunum desteği ihtiyacı literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni de nispeten az sayıda MIS-C hastasının çalışmaya dahil edilmesi, MIS-C konusunda merkezimizdeki erken tanısal ve tedavi yaklaşımı sayesinde kötüye gidişatin önlenmesi ve MIS-C hastalarımızın hafif, orta şiddet grubundan olması sayılabilir. MIS-C hastalarında erken İVİG ve kortikosteroid tedavisinin inflamasyonu baskıladığı düşünülebilir.

Endotelial disfonksiyon, kardiyovasküler hastalığın pek çok formunda kötü prognoz için erken belirteçlerden biridir. Endotel fonksiyonun bütünlüğü, normal NO üretimine son derece bağımlıdır. NO kardiyovasküler sistemde, vasküler tonus vasküler yapı, kan damarlarında hücre-hücre etkileşimi gibi çeşitli düzenleyici mekanizmalardan sorumludur. Bu nedenlerden dolayı NO antiaterojenik molekül olarak tanımlanmaktadır (Cai ve Harrison 2000).

ADMA, endotelial hücrelerde sentezlenen ve insan idrar, plazma ve dokularında bulunan, arginine benzeyen bir maddedir. NOS'un endojen bir inhibitörü olan ADMA, patofizyolojik durumlarda vasküler NO üretimini inhibe eder. Artmış ADMA seviyeleri NO sentezini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olur . COVID-19 gibi bize büyük bir pandemiyi yaşatmış bir virüsün patogenezi netleştirmek ise elbette çok önemlidir. Patogenezi birçok farklı mekanizma suçlansa da endotel hasarına neden olduğu yapılan birçok çalışmada vurgulanan bir sonuçtur (Vallance ve ark 1992, Zoccali ve ark 2007).

ADMA ve COVID-19 ilişkisi işte bu yüzden çok önemlidir. COVID-19'un klinik olarak farklı formlarını incelediğimiz ve kontrol grubuyla kıyasladığımız bu çalışmamızda hipotezimiz COVID-19 tanılı hastalarda bir endotel hasar göstergesi olan ADMA düzeyinin artmış olabileceğiydi. Aynı zamanda kardiyak tutulumla da giden, ciddi inflamasyona yol açan MIS-C hastalarında ADMA düzeyinin ayaktan ve serviste takip edilen diğer COVID-19 hastalarına oranla daha yüksek olup şiddet göstergesi olarak kullanılabileceği yönündeydi. Yazının devamında paylaşılacak sonuçlar hipotezimizi

kanıtlar niteliktedir. Yakın tarihte ADMA'nın klinik öngörü için kullanılmasının yaygınlaşabileceğini düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kontrol grubunun ADMA düzeyleri diğer tüm gruplardan anlamlı olarak düşüktü. MIS-C hastalarının ADMA düzeyi, tüm COVID-19 hastalarıyla kıyaslandı. Anlamlı olarak yüksek çıktı. Literatürde MIS-C ve ADMA ilişkisinin incelendiği veri bulunamamıştır. Grupları tek tek incelediğimizde, ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların serviste yatan, MIS-C ve yoğun bakımda yatanlara göre ortalama ADMA düzeyleri düşüktü. Serviste yatanların ise MIS-C ve yoğun bakımda yatan hastalara göre ortalama ADMA düşüktü. MIS-C olanların ise ayaktan takipli, serviste takipli hastalara ve kontrol grubuna göre ortancası yüksekti. Aynı şekilde yoğun bakımda takipli hastaların ortanca ADMA düzeyi ayaktan, serviste takipli hastalara ve kontrol grubuna göre yüksekti. Tüm hasta gruplarının ayrı ayrı ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti. MIS-C ve yoğun bakımda takipli hastaların ADMA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlar çalışmamızın başında kurduğumuz hastalık şiddeti arttıkça ADMA düzeyi artar hipotezini kanıtlar niteliktedir.

Ayaktan COVID-19 nedeniyle takipli hastalarda erkeklerin ortanca ADMA düzeyi (8515,00), kızların ortanca ADMA düzeyi ile benzerdi ($p=0,173$). Serviste yatanlarda, MIS-C olanlarda, yoğun bakımda yatarak takip edilen hastalarda ve kontrol grubunda yer alan erkek ve kızların ortanca ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,801$, $p=0,809$, $p=0,073$, $p=0,178$). Literatür tarandığında ADMA ve cinsiyet ilişkisine dair net bir çalışma bulunamamıştır.

Yatış süresi ile ADMA arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Hasta grubunda bakılan ADMA değeri ile hastanede yatış süreleri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,289$). ADMA değeri yükseldikçe hastalık şiddeti artar ve sonuç olarak hastanede yatış süresi uzar (Hanneman ve ark 2021). Çalışma verilerimiz literatürle uyumludur.

Literatürü incelediğimizde ADMA ve ilişkili metabolitlerin COVID-19 hastalığıyla ilişkisine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma gördük. Çocuk hasta grubunda ise hiç çalışma yoktu. COVID-19-ADMA ilişkisine değinen yalnızca 3 yetişkin çalışması tespit edilmiştir. Bu üç çalışmanın da ortak sonucu kliniği daha kötü seyreden COVID-19'lu hastalarda ADMA değerlerinin daha yüksek olduğu yönünde sonuçlanmıştır. Pediatrik hasta gruplarında ise ne yazık ki ADMA-COVID-19 ilişkisi henüz hiç incelenmemiştir. Çalışmamız bu nedenle özgün ve ilk olmaktadır. Ayrıca MIS-C gibi kliniği kötü gidebilen

ciddi organ tutulumlarının görüldüğü bir hastalıkta ADMA düzeyini incelemiş olan, farklı klinikle giden COVID-19 gruplarında ADMA'yı kıyaslayan ilk çalışmadır. Mortalite ve morbidite oranının daha yüksek olduğu yoğun bakım grubu ve MIS-C grubunda ADMA düzeylerinin diğer gruplara ve kontrole göre belirgin yüksek olması hastalık şiddeti arttıkça ADMA düzeyinin artacağı görüşümüzü desteklemektedir. Yetişkin hastalara göre pediatrik grupta endotel hasarı oranının daha düşük olduğunu düşünürsek bu hastaları atlamamak ve daha erken tanımak için ADMA'nın güçlü bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşünüyoruz. Ayrıca COVID-19 pandemisinin tüm dünyayı etkilediği bir dönemi yaşadığımız için, bundan sonraki pandemilere daha hazırlıklı olmamız gerekliliği vardır. ADMA düzeyinin sadece COVID-19'da değil, patogenezinde endotel hasarı gösterilebilen tüm hastalıklarda önden kullanılabilirse klinik gidişat açısından yardımcı olabilir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonların patogenezinde endotel disfonksiyonu ilişkisi zaman zaman irdelenmiş, arada bir bağlantı olduğu görülmüştür (Mazzuca ve Carruso 2016, Ismail ve ark 2023, Krautkramer ve Zeier 2023). Bu durum virüslerin sitokin fırtınası yaparak mikrovasküler bariyer bütünlüğünü bozma yeteneği ile ilişkilidir. COVID-19 enfeksiyonunun endotel hasarı yaparak bazı tromboembolik olaylara yol açtığı bilinmektedir. Ülkemizde Sakarya üniversitesinde 87 hasta ile yapılan bir yetişkin çalışmasında yoğun bakıma yatan ve yatmayan COVID-19 hastalar arasındaki ADMA düzeylerini kıyaslamışlar yoğun bakımda tedavi gören COVID-19'lu hastalardan oluşan ADMA düzeyleri ve mortalite oranları, yoğun bakım gerektirmeyen COVID-19 hasta grubuna göre daha yüksek çıkmıştır (Karacaer ve ark 2022)

Hannemann ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, artan serum ADMA seviyesinin COVID-19 hastalarında mortaliteyi belirlemede yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 31 ADMA ve SDMA düzeylerini ölçmüş ve ADMA ve SDMA'nın mortalite ve organ yetmezliği ile ilişkilerine bakmışlardır. Bu çalışmada mortalite oranı %29 bulunmuştur. SDMA ve ADMA serum konsantrasyonları, hayatta kalanlara göre ölen COVID-19 hastalarında başvuru anında önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Dolaşımdaki yüksek SDMA ve ADMA konsantrasyonları, hastane içi ölüm riski yüksek olan COVID-19 hastalarını daha iyi tanımlamaya yardımcı olabilir.

Literatürü taradığımızda ADMA ve KH ilişkisini gösteren bir çalışmaya da rastlayamadık. ADMA düzeyinin MIS-C grubunda kontrol ve servise yatan diğer COVID-19'lu hastalara göre belirgin yüksek olması ve MIS-C ve KH kliniğinin, patogenezinin benzerliğinden faydanılarak ADMA düzeyinin KH'nda önemli bir biyobelirteci

olabileceğini düşünüyoruz. MIS-C’de anlamlı olarak yüksek tespit edilen ADMA sonuçlarından çıkarımımız MIS-C ile çok benzeyen KH’da da ADMA’nın bir biyobelirteç olarak kullanılması ve mortalite ve morbidite üzerine anlamlı katkılarının görülmesi yönündedir. Atipik KH olgularında tanı koymak güçleşmekte, KH tanı kriterlerini net olarak sağlayamayan erken vakalarda tedavi için maalesef beklenmektedir. Tanı kriterleri daha net oturmada ya da arada kalınan vakalarda ADMA düzeyine bakılarak ADMA yüksek gelen hastalarda KH açısından dikkat edilmesi ve klinik uyum varsa tedavinin erken başlanması kardiyak etkilenmeyi çok azaltacaktır, mortaliteyi de azaltacaktır. Prognozu olumlu yönde etkileyecektir. ADMA MIS-C ilişkisini gösterdiğimiz bu çalışmamızdan çıkardığımız sonuçla net tanı alamayan Kawasaki olgularında ADMA düzeyi çalışılmasını öneriyoruz.

Yetişkin çalışmalarının aksine ADMA’nın normal düzeyleri ile ilgili olarak yapılmış pediatrik çalışma çok azdır. Yenidoğan grubuyla yapılan bir çalışmada venöz kord kanında ADMA düzeyinin yaklaşık olarak 1.06 μ M olduğu gösterilmiştir. Postnatal 2.günde 0.66 μ M’e gerilediği bildirilmiştir (Vida ve ark 2007). Prematürlerde plazma ADMA düzeyi ilk hafta değişmeden kalırken, 4. Hafta 0.66-0.95 μ M düzeylerinde seyretmektedir (Lücke ve ark 2007, Vida ve ark 2007). Çocukluk çağında ADMA düzeyi erişkinlerden yüksek olup, doğumdan 25 yaşına kadar her yıl ortalama 15 nM azalmaktadır (Lücke ve ark 2007). ADMA değerinin cutt off değeriyle alakalı veri özellikle pediatrikte çok sınırlıdır. Çalışmamız bu değeri de vererek literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. En başta çalışmamızın tek merkezli ve nispeten az hasta sayısına sahip olması kısıtlamalardan biridir. COVID-19 tanısı aşamasında etkenin hangi varyant olduğunun tespit edemememiz ve varyantlar arasında kıyaslama yapamamız da bir diğer kısıtlılıktır. Dimetil arjinin metabolitlerinden SDMA’ya bakamamış olmamız, yatırılarak takip edilen hastaların yatış aşamasına gelmeden önce en başında ADMA düzeylerinin ölçememiş olmamız, hastalarımıza sadece bir kez ADMA bakılabilmiş olması diğer kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, çalışmamız COVID-19 ve MIS-C’li çocuklarda ADMA seviyelerini araştıran ilk çalışmadır. ADMA düzeylerinin yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında ve MIS-C hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Serum ADMA seviyesinin 6135,15 ng/L üstünde olmasının endotelial disfonksiyonu göstermede bir sınır olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha kesin yargılara ulaşmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Nisan 2021 ve Kasım 2022 tarihleri arasında 98 PCR pozitifliği ile COVID-19 saptanan hasta, 21 MIS-C tanısı alan hasta ve 42 kontrol grubu olmak üzere toplam 161 kişi dahil edildi.

2. Hasta grubu hastalığı COVID-19 enfeksiyonunu ayaktan geçirenler, servis takibi gerekenler, yoğun bakım takibi gerekenler ve MIS-C hastaları olmak üzere gruplandırıldı.

3. Dâhil edilen 161 kişinin 31'i (%19,3'ü) ayaktan, 55'i (%34,2) serviste yatan, 12'si (%7,5) yoğun bakımda yatan COVID-19 hastası, 21'i (%13) MIS-C ve 42'si (%26,1) sağlıklı çocukların dâhil edildiği kontrol hastası idi.

4. Çalışmanın yaş ortalaması 108,74±65,89 ay, yaş ortancası 120,00 ay (53,00-162,00 ay) idi. Ayaktan COVID-19 hastalarının ortanca yaşı 144,00 ay, yatan COVID-19 hastalarının 108,00 ay, MIS-C hastalarının 138,00 ay, yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarının 80,50 ay ve kontrol grubu hastalarının yaş ortancası 104,87 aydı. Çalışma grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,088).

5. Çalışmaya katılanların 87'si (%54,0) erkek, 74'ü (%46) kızdı. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 17'si (%54,8) erkek, 14'ü (%45,2) kız, serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 28'i (%50,9) erkek, 27'si (%49,1) kız, MIS-C ile takipli hastaların 11'i (%52,4) erkek, 10'u (%47,6) kız, yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 5'i (%41,7) erkek, 7'si (%58,3) kız, kontrol grubunun ise 26'sı (%61,9) erkek, 16'sı (%38,1) kız idi. Gruplardaki cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,730).

6. Servise yatan COVID-19 hastalarının ortanca yatış süresi 6,00 gün, yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarının 12,00 gün, MIS-C hastalarının 9,00 gündü. Servise yatan COVID-19 hastalarının hastanede ortalama yatış süresi, MIS-C hastalarına ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19'lu hastalara göre anlamlı düşüktü (p<0,001). Ayrıca MIS-C hastalarının ortanca yatış süresi, COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti (p=0,030).

7. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların ve MIS-C hastalarının hiçbirinde kronik hastalık yoktu. Serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli

hastaların 14'ünde (%25,5), yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 5'inde (%41,7) bilinen ek hastalık vardı.

8. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 8'inde (%25,8), serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 18'inde (%32,7), MIS-C ile takipli hastaların 17'sinde (%80,9) ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 5'inde (%41,7) temas öyküsü vardı.

9. Hastalarda görülen semptomlar değerlendirildiğinde MIS-C nedeniyle takipli hastalarda ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastalarda ateş, halsizlik, beslenememe, ishal, karın ağrısı, eklem ağrısı ve döküntü bulunma sıklığı ayaktan takipli COVID-19 ve serviste yatarak takip edilen COVID-19 hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,027$; $p<0,001$; $p=0,030$; $p<0,001$). Ayaktan takipli ve serviste yatarak takip edilen COVID-19 hastalarında öksürük varlığı MIS-C nedeniyle takipli hastalara ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastalara göre anlamlı yüksekti ($p=0,005$). Yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastalarda hırıltı, solunum sıkıntısı, bilinç değişikliği ve şok bulunma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$)

10. Hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, yoğun bakımda takipli COVID-19 hastalarında ral, dispne, takipne, oksijen saturasyonu düşüklüğü bulunma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MIS-C nedeniyle takip edilen hastalarda çilek dili, konjonktivit ve ense sertliği görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,023$).

11. Kontrol grubunun eozinofil ve hemoglobin değeri, MIS-C hastalarından ve COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Nötrofil, PDW değeri ve NLO oranı MIS-C hastalarından kontrol grubuna ve COVID-19 hastalarında göre anlamlı yüksek, lenfosit, monosit değeri anlamlı düşüktü.

12. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının ortanca WBC düzeyi (13525,00 /mm³), diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p=0,001$). Kontrol grubunun MPV ortancası (9,55 fL) diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p=0,001$). Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının nötrofil sayısı ortancası (10825,00 /mm³) diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MIS-C'li hastalarda, lenfosit sayısı ortancası (830,00 /mm³) diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). MIS-C olanlarda ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında NLO ortancası diğer gruplara göre anlamlı yüksek, hemoglobin ortancası anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). MIS-C'li hastalarda ortanca PDW değeri (16,30 fL), diğer gruplara göre anlamlı

yüksek, ortanca monosit değeri (220,00 /mm³) diğer gruplara göre anlamlı düşüktü (p<0,001). Kontrol grubunun ortanca eozinofil sayısı (110,00 /mm³) ve ortanca trombosit sayısı (295,00 10³/mm³) diğer gruplara göre yüksek tespit edildi.

13. MIS-C hastalarının ortanca D-dimer ve protrombin zamanı tüm COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti (sırasıyla p<0,001; p=0,002). MIS-C hastalarının CRP, fibrinojen, prokalsitonin, Eritrosit sedimentasyon hızı ortanca değerleri kontrol grubu ve tüm COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti.

14. MIS-C olanlarda ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında D-dimer değeri, ayaktan ve servise yatarak takip edilen COVID-19 hastalarından anlamlı yüksekti (p<0,001). MIS-C olanlarda ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında PT değeri, fibrinojen değeri, sedim değeri, ferritin ve troponin değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksekti (p<0,05). MIS-C olan hastalarda CRP ortancası (160,17 mg/l) ve prokalsitonin ortancası (3,32 ng/ml) diğer gruplara göre anlamlı yüksekti, sodyum değeri ortancası (134,00 mmol/L) diğer gruplara göre anlamlı düşüktü (p<0,001). Kontrol grubunda AST ve ALT değerleri diğer gruplara göre anlamlı düşük saptandı. Pro- BNP değeri yoğun bakımda yatan COVID-19'lu hastalarda MIS-C olan hastalara göre anlamlı yüksekti (p=0,013). Kontrol grubunun AST, ALT, trigliserit değerleri MIS-C ve COVID-19 hastalarından anlamlı düşüktü. Sodyum değeri ise MIS-C hastalarında kontrol grubu ve COVID-19 hastalarından anlamlı düşüktü.

15. Hastaların çekilen görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde 93 hastaya PAAG, 42 hastaya toraks BT, 4 hastaya kardiyak MR çekildiği saptandı. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların sekizinin (%47,1), serviste yatırılanların 22'sinin (%51,2), MIS-C hastalarının 11'inin (%52,4) ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 11'inin (%91,7) PAAC grafisinde tutulum olduğu saptandı. Gruplar arasında PAAC'de tutulum görülme oranları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,064). Toraks BT sonuçları ile hasta grupları arasında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,109; p=0,644) Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların %16,1'inin (n=5), serviste yatırılanların %25,5'inin (n=14), MIS-C'li hastaların %14,3'ünün (n=3) ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların %58,3'ünün (n=7) toraks BT'sinde tutulum vardı. Yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların toraks BT'sinde tutulum olma oranı diğer gruplara göre daha yüksekti (p=0,020).

16. Ayaktan COVID-19 hastalarının birinin (%33,3), servise yatan COVID-19 hastalarının yedisinin (%70,0), MIS-C hastalarının dördünün (%36,4) ve yoğun

bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının ise üçünün (%75,0'nının) PLAG sonucu anormaldi. Hasta grupları arasında PLAG sonuçları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,305$). Hasta grupları arasında TREC, Ig G, Ig A, Ig M sonuçlar da benzerdi ($p>0,05$).

17. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının 11(%91,6) ve MIS-C hastalarının ise hepsine EKO yapıldığı saptandı. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının yedisinde mitral yetmezlik ve triküspit yetmezlik olduğu saptandı. MIS-C hastalarının birinde (%4,7) anevrizma, 19'unda (%90,4) mitral yetmezlik, 11'inde (%52,3) triküspit yetmezlik vardı. MIS-C ve yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastaları arasında EKO bulguları açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grupları arasında eko bulguları arasında istatistiksel fark yoktu($p>0,05$).

18. MIS-C ve yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında antibiyotik kullanım oranı ayaktan ve serviste yatan COVID-19 hastalarında göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarında favipravir kullanım oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p=0,022$). DMAH, anakinra ve IVIG kullanım oranları MIS-C'de diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların biri (%3,2), serviste yatırılarak COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 13'ü (%23,6), MIS-C ile takipli hastaların 19'u (%90,5) ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 11'inin (%91,7) tedavisinde kortikosteroid kullanıldığı tespit edildi. Yoğun bakımda takip edilen ve MIS-C hastalarının tedavilerinde kortikosteroid kullanılma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Plazmaferez ve ASA kullanım oranı yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

19. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların ortanca ADMA düzeyi 8097,00 ng/L (6436,06-10840,00), servise yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarının ortanca ADMA düzeyi 13195,60 ng/L (11472,40-15862,20), MIS-C ile takip edilen hastaların ortanca ADMA düzeyi 15735,50 (13486,65-20532,55), yoğun bakımda takipli COVID-19 hastalarının ortanca ADMA düzeyi 19361,45 ng/L (15596,65-23367,90) ve kontrol hastalarının ortanca ADMA düzeyi 4081,00 ng/L (2526,75-5360,00) idi. Çalışma grupları arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kontrol grubunun ADMA düzeyleri diğer tüm gruplardan anlamlı olarak düşüktü. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların serviste yatan, MIS-C ve yoğun bakımda yatanlara göre ortalama ADMA düzeyleri düşüktü. Serviste yatanların ise MIS-C ve yoğun bakımda yatan hastalara göre ortalama ADMA düşüktü.

MIS-C hastalarının ise ayaktan takipli, serviste takipli hastalara ve kontrol grubuna göre ortancası yüksekti. Aynı şekilde yoğun bakımda takipli hastaların ortanca ADMA düzeyi ayaktan, serviste takipli hastalara ve kontrol grubuna göre yüksekti. Kontrol grubunun ise diğer tüm hasta gruplarına göre ADMA düzeyi ortancaları anlamlı düşüktü. MIS-C ve yoğun bakımda takipli hastaların ADMA düzeyleri arasında fark yoktu.

20. Tüm COVID-19 hastaları ve MIS-C grubu arasında ADMA düzeyleri ayrıca değerlendirildi ve MIS-C hastalarında ADMA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü.

21. MIS-C hastalarına kendi içinde baktığımızda yoğun bakımda takip edilen MIS-C hastalarının ortanca ADMA düzeyi, diğer MIS-C hastalarının ortanca ADMA düzeyinden yüksekti. Ancak sayı çok az olduğu için istatistik yapılamadı.

22. Çalışma gruplarında yer alan erkek ve kızların ortanca ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,801$, $p=0,809$, $p=0,073$, $p=0,178$).

23. Yatış süresi ile ADMA arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Hasta grubunda bakılan ADMA değeri ile hastanede yatış süreleri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,289$).

24. Hemogram parametrelerine bakıldığında; ayaktan COVID-19 nedeniyle takipli hastaların ADMA düzeyi ile MPV düzeyleri arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=-0,587$). Serviste yatan COVID-19 hastalarında bakılan ADMA düzeyi ile yaş ve PDW düzeyi arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,269$; $r=0,309$). Tüm hasta grubu birlikte değerlendirdiğinde ölçülen ADMA düzeyi ile nötrofil sayısı, NLO ile arasında pozitif yönlü, hemogloblin düzeyi ile arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,277$; $r=0,290$; $r=-0,316$).

25. Ayaktan COVID-19 nedeniyle takipli hastaların ADMA düzeyi ile sedim, ferritin düzeyleri arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki, CPK düzeyi ile negatif yönlü yüksek düzeyde ilişki vardı (sırasıyla $r=-0,460$; $r=-0,532$; $r=-0,894$). Serviste yatan COVID-19 hastalarında bakılan ADMA düzeyi ile PT arasında negatif yönde düşük düzeyde, CK-MB arasında negatif yönlü yüksek düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla $r=-0,396$; $p=-0,703$). MIS-C ile takip edilen hastaların ADMA düzeyleri ile AST arasında pozitif yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($r=0,471$). Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında ölçülen ADMA değeri ile sodyum arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki vardı ($r=0,604$). Tüm hasta grubu birlikte değerlendirdiğinde ölçülen ADMA düzeyi ile D-dimer, CRP, fibrinojen, sedim,

ferritin, QTC arasında pozitif yönlü düşük, prokalsitonin ile arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,361$; $r=0,300$; $r=0,294$; $r=-0,344$; $r=0,271$; $r=0,408$; $r=0,397$). Kontrol grubunda ölçülen ADMA düzeyi ile bakılan laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

26. MIS-C hastalarında eko bulguları ve ADMA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

27. Hastaların çekilen görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde 93 hastaya PAAG, 42 hastaya toraks BT, dört hastaya kardiyak MR çekildiği saptandı. Ayaktan COVID-19 tanısıyla takipli hastaların sekizinin (%47,1), serviste yatırılanların 22'sinin (%51,2), MIS-C hastalarının 11'inin (%52,4) ve yoğun bakımda COVID-19 tanısıyla takipli hastaların 11'inin (%91,7) PAAC grafisinde tutulum olduğu saptandı. Gruplar arasında PAAC'de tutulum görülme oranları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,064$). Toraks BT sonuçları ile hasta grupları arasında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,109$; $p=0,644$) (Tablo 4.18).

28. MIS-C hastalarında PLAG, TREC, Ig G, Ig A, Ig M sonuçlarına göre ADMA ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

29. Hasta ve kontrol gruplarında ADMA düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için yapılan ROC analizinde p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=<0,001$), eğri altında kalan alanın 0,973 olduğu saptandı.

30. ADMA değeri için hasta ve kontrol grupları arasında yapılan ROC analizi için iki ayrı cut off değeri belirlendi. ADMA değeri 6135,15 alındığında sensitivite %95,0, spesifisite %100,0, pozitif prediktif değer %100,0, negatif prediktif değer %87,5 olarak hesaplandı.

31. Hasta grubunda MIS-C hastaları dışlanarak, ROC analizi tekrarlandı. MIS-C hastalarının dışlandığı hasta ve kontrol gruplarında ADMA düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için yapılan ROC analizinde p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=<0,001$), eğri altında kalan alanın 0,968 olduğu saptandı.

32. ADMA değeri için MIS-C hastalarının dışlandığı hasta grubu ve kontrol grupları arasında yapılan ROC analizi için iki ayrı cut off değeri belirlendi. ADMA değeri 6135,15 alındığında sensitivite %93,9, spesifisite %100,0, pozitif prediktif değer %100,0, negatif prediktif değer %87,5 olarak hesaplandı.

KAYNAKÇA

- Abrams EM, Greenhawt M. Risk communication during COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1791-1794.
- Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AM, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, et al. 50 years of the International Committee on Taxonomy of Viruses: progress and prospects. *Arch Virol.* 2017;162(5):1441–1446.
- Adeyinka A, Bailey K, Pierre L, Kondamudi N. COVID 19 infection: Pediatric perspectives. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021;2(1):e12375. Doi: [10.1002/emp2.12375](https://doi.org/10.1002/emp2.12375)
- Alpcan A, Tursun S, Kandur Y. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e180. Doi: [10.1017/S0950268821001825](https://doi.org/10.1017/S0950268821001825)
- Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, Faas F, Verkleij A, Rottier P, et al. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(2):582-587.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS. Remdesivir for the treatment of COVID-19 -final report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-1826.
- Belhadjer Z, Auriou J, Méot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, et al. Addition of corticosteroids to immunoglobulins is associated with recovery of cardiac function in multi-inflammatory syndrome in children. *Circulation* 2020;142(23):2282-2284.
- Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(5):e12-e13. Doi: [10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)
- Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Ann Clin Biochem.* 2010;47(1):17-28.
- Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, Martins-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker et al. Symmetrical dimethylarginine: A new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1128-1134.
- Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data- United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(35):1228-1232.

- Boelaert, J, Schepers E, Glorieux G, Eloot S, Vanholder R, Lynen F. Determination of asymmetric and symmetric dimethylarginine in serum from patients with chronic kidney disease: UPLC-MS/MS versus ELISA. *Toxins (Basel)*. 2016;8(5):149.
- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*. 2003;59(4):824-833.
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020;323(23):247-249.
- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000; 87(10):840-844.
- Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, Gilio AE, Marques HHS, Ferranti JF, et al. Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. *Clinics*. 2020; 75:e2353. doi: [10.6061/clinics/2020/e2353](https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2353)
- Carneiro JDA, Ramos GF, de Carvalho WB, Johnston C, Delgado AF. Proposed recommendations for antithrombotic prophylaxis for children and adolescents with severe infection and/or multisystem inflammatory syndrome caused by SARS-CoV-2. *Clinics*. 2020;75:e2252. Doi: [10.6061/clinics/2020/e2252](https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2252)
- Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A randomized trial of convalescent plasma for COVID-19- potentially hopeful signals. *JAMA*. 2020;324(5):455-457.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (21 August 2022). *Interim guidance on evaluating and caring for patients with post-covid conditions*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html>.
- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020;395(10223):514-523.
- Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Forstermann U: interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide*. 1997;1(1):65-73.
- 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):968-981.
- Cooke JP, Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?. *Circulation*. 2004;109(15): 1813-1818.
- Cron RQ, Chatham WW. The rheumatologist's role in COVID-19. *J Rheumatol*. 2020; 47(5):639-642.

- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181.
- Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, Derin Oygur P, Gürlevik SL, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020;37(6):341-347.
- de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):1892-1899.
- Delly F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi DJ. Myasthenic crisis in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;(7)15; 414:116888.
- Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med.* 2020;9(2):575.
- Dhanalakshmi K, Venkataraman A, Balasubramanian S, Madhusudan M, Amperayani S, Putilibai S, et al. Epidemiological and clinical profile of pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian children. *Indian Pediatr.* 2020;57(11):1010-1014.
- Doğan A, Dumanoğlu Doğan İ, Uyanık M, Köle MT, Pişmişoğlu K. The clinical significance of vitamin d and zinc levels with respect to immune response in COVID-19 positive children. *J Trop Pediatr.* 2022;68(5):fmac072. Doi: [10.1093/tropej/fmac072](https://doi.org/10.1093/tropej/fmac072)
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. Doi: [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702)
- Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa MS, Kanamura CT, Monteiro RAA, Ferranti JF et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EClinicalMedicine.* 2021;35(5):100850.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347-358.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
- England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AY, Hay KA, Hoiland RL et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2021;45(1):100707.

- Esper RJ, Nordoby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4.
- Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021; 372(6544):815-821.
- 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):1074-1087.
- Forni D, Cagliani R, Clerici M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol*. 2017;25(1):35-48.
- Frenkel L, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(1):8-15.
- Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol*. 2019;73:529-557.
- Galanopoulou AS, Ferastraoar V, Correa DJ, Cherian K, Duberstein S, Gursky J, et al. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: a small case series preliminary report. *Epilepsia Open*. 2020;5(2):314-324.
- Gale C, Quigley M, Placzek A. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;5(2):113-121.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73.
- García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells ramirez j, Slöcker barrio m, Leoz fordillo, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*, 2020; 24(1):666.
- Gelzo M, Giannattasio A, Maglione M, Mazzica S, D'Anna C, Scialo F, et al. Biomarkers of Endothelial Damage in Distinct Phases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Metabolites*. 2022;12(8):680.
- Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):1-10.

- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck E, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374.
- Götzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Carducci FIC et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9):653-661.
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. 2020;382(18):1708-1720.
- 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. Doi: [10.1111/ijcp.13892](https://doi.org/10.1111/ijcp.13892)
- Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med*. 2020;18(1):250.
- Hannemann J, Balfanz P, Schwedhelm E, Hartmann B, Ule J, Müller-Wieland D, et al. Elevated serum SDMA and ADMA at hospital admission predict in-hospital mortality of COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):9895.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):13-29.
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth B, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-136.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
- Horowitz JD, Heresztyn T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical studies: Methodological considerations. *J. Chromatogr. B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007;851(1-2):42-50.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-2034.

- Huang L, Hsieh C, Chang K, of YTIJ. Roles of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in pregnancy and fetal programming. *MDPI*. 2012;13(11):14606-14622.
- Hui Y, Wong M, Kim JO, Love J, Ansley DM, Chen DDY. A new derivatization method coupled with LC-MS/MS to enable baseline separation and quantification of dimethylarginines in human plasma from patients to receive on-pump CABG surgery. *Electrophoresis* 2012;33(12):1911–1920.
- Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):440-448.
- Ismail A, Mahboob T, Raju CS, Biomed SST, 2019 undefined. Zika virus modulates blood-brain barrier of brain microvascular endothelial cells. *Trop Biomed*. 2019;36(4):888-897.
- Jafary F, Jafari S, Ganjalikhany MR. In silico investigation of critical binding pattern in SARS-CoV-2 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2. *Sci Rep*. 2021;11(1):6927.
- Jiang JL, Jiang DJ, Tang YH, Li NS, Deng HW, Li YJ (2004): Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(7):893-901.
- Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1919 “Spanish” influenza pandemic, *Bull Hist Med*. 2002;76(1):105-115.
- Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and Identification of N-G, N-G- and N-G, N²-G-dimethylarginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem*. 1970;245(21):5751-5758.
- Karacaer C, Yaylaci S, Demirci T, Cekic D, Suner KO, Cokluk E, et al. Association of mortality and endothelial dysfunction with serum ADMA level in COVID-19 patients. *Pak J Med Sci*. 2022;38(7):1808-1815.
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *The J pediatr*. 2020;224:24-29.
- Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frölich JC et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004;109(2):172-177.

- King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. Virus Taxonomy. Encyclopedia of Virology. 2021;28-37.
- Krautkrämer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int.* 2013;83(1):23-27
- Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the radiologist needs to know. *Radiographics.* 2020;40(7):1848-1865.
- Ladhani S, Amin-Chowdhury Z. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child.* 2022;105(12):1180-1185.
- Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk R, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
- Lane TE, Buchmeier MJ. Murine coronavirus infection: A paradigm for virus-induced demyelinating disease. *Trends Microbiol.* 1997;5(1):9-14.
- LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):536-547.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Qulu, Meredith HR, et al. The Incubation Period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582.
- Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl.* 2003; 4(4):61-65.
- Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med.* 2020;383(4):393-395.
- Levine A. J., Enquist L. History of virology. *Fields virology.* In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins; 2007
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-148.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 20;18(1):206.

- Lu J, Wei Z, Jiang H, Cheng L, Chen Q, Chen M, et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *J Surg Res.* 2018;228:314-321.
- Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AFH, Horzinek MC, Spaan WJM. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology.* 1988;166(2):415-422.
- Lücke T, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Tsikas D, Das AM. Developmental changes in the L-arginine/nitric oxide pathway from infancy to adulthood: plasma asymmetric dimethylarginine levels decrease with age. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(11):1525-1530.
- MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996;119(8):1533-1540.
- Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):3 –11.
- Mandala VS, McKay MJ, Shcherbakov AA, Dregni AJ, Kolocouris A, Hong M. Structure and drug binding of the SARS-CoV-2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27(12):1202-1208.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-2330.
- Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, et al. Hospitalizations of children and adolescents with laboratory-confirmed COVID-19. *MMWR.* 2022;71(7):271-278.
- Martens-Lobenhoffer J, Westphal S, Awiszus F, Bode-Boger SM, Lule C. Determination of asymmetric dimethylarginine: liquid chromatography-mass spectrometry or ELISA? *Clin Chem.* 2005;51:2188–2189.
- Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Tromb Res.*1983;32(5):443-460.
- Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006;581:163-173.
- Mazucca P, Caruso A, Caccuri F. HIV-1 infection, microenvironment and endothelial cell dysfunction. *New Microbiol.* 2016;39(3):163-173.
- McIntosh, K. (2023). COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *UpToDate.* Augustus 28, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology->

virology-and-

prevention?search=delta%20varyant%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69-79.
- Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99(9):1141-1146.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58.
- Nassif TA, Fakhri G, Younis N, Zareef R, Al Amin F, Bitar F, Arabi M. Cardiac manifestations in COVID-19 patients: a focus on the pediatric population. *Can J Infect Dis Med Mikrobiol*. 2021;12-5518979.
- Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:66-70.
- Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, Gutierrez MJ, Sharma K, Linguraru MG. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):252-263.
- Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem*. 1899;264(17):10205-10209.
- Ozsüreki 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):3227-3237.
- Park MJ, Oh KS, Nho JH, Kim GY, Kim D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) treatment induces apoptosis in cultured rat mesangial cells via endoplasmic reticulum stress activation. *Cell Biol Int*. 2016;40(6):662-670.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(2):187-190.

- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Buono RD, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206.
- Patel JM. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(5):53-60.
- Pearson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound determined intima-media thickness: direct and indirect validation. *Atheroscl Thromb.* 1994;14(2):261-264.
- Pekarova M, Kubala L, Martiskova H, Bino L, Twarogova M, Klinke A, et al. Asymmetric dimethylarginine regulates the lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in macrophages by suppressing the activation of NF-kappaB and iNOS expression. *Eur J Pharmacol.* 2013;713(1-3):68-77.
- Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli MABC, Eisencraft AP, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics.* 2020; 75:e2209. Doi: [10.6061/clinics/2020/e2209](https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2209)
- Perikleous E, Tsalkidis A, Bush A, Paraskakis E. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(12):3252-3267.
- 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):389-399.
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):999-1006.
- Raijmakers R, Zendman AJW, Egberts WV, Vossenaar ER, Raats J, Soede-Huijbregts C, et al. Methylation of arginine residues interferes with citrullination by peptidylarginine deiminases in vitro. *J Mol Biol.* 2007;367(4):1118-1129.
- Ray S, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet.* 2021;5(9):631-641.
- Reiff DD, Mannion ML, Samuy N, Scalici P, Cron RQ. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):21.

- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608.
- Rodionov RN, Martens-Lobenhoffer J, Brilloff S, Hohenstein B, Jarzebska N, Jabs N, et al. Role of alanine: glyoxylate aminotransferase 2 in metabolism of asymmetric dimethylarginine in the settings of asymmetric dimethylarginine overload and bilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2035-2042.
- Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):231-238.
- Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Citations*. 2020;(13):1265-1275.
- Ruilope LM, Lahera VK, Rodicio JL, Romero JC. Participation of nitric oxide in the regulation of renal function: possible role in the genesis of arterial hypertension. *J Hypertens*. 1994;12(6):625-631.
- Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jablonowski Z, Cialkowska-Rysz A. Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1702.
- Schepers E, Barreto DV., Liabeuf S, Glorieux G, Eloot S, Barreto FC, et al. Symmetric dimethylarginine as a proinflammatory agent in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2374-2383.
- Schepers E, Glorieux G, Dhondt A, Leybaert L, Vanholder R. Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1429-1435.
- Schulze, F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeier J, Cooke JP, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(12):1377-1383.
- Sela BA. ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) Synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah*. 2005;144(9):655-659.
- Shane AL, Sato AI, Kao C, Adler-Scohet FC, Vora SB, Auletta JJ, et al. A pediatric infectious diseases perspective of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):596-608.

- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA*. 2020;174(9):868-873.
- Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Seema T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2020;50(9):1217-1230.
- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020;16(3):223-231.
- Shi DS, Whitaker M, Marks KJ, Anglin O, Milucky J, Patel K, et al. Hospitalizations of children aged 5-11 years with laboratory-confirmed COVID-19. *MMWR*. 2022;71(16):574-581.
- Shirakawa T, Kako K, Shimada T, Nagashima Y, Nakamura A, Ishida J, et al. Production of free methylarginines via the proteasome and autophagy pathways in cultured cells. *Mol Med Rep*. 2011;4(4):615-620.
- Singh-Grewal D, Lucas R, Macartney K, Cheng AC, Wood N, Ostring G, et al. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with. *J Ped Health*. 2020;56(8):1173-1177.
- Smith C, Odd D, Harwood R, Ward J, Linney M, Clark M, et al. Deaths in children and young people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. *Nat Med*. 2022;28(1):185-192.
- Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance. *MMWR*. 2020;69(24):759-765.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502.
- Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang F, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020;16:251-259.

- Suratannon N, Dik W, Chathatee P, Van Hagen PM. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(3):170-177.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (07 Aralık 2020). *COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı.* <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf.pdf>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü. COVID-19(SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi.Erişim sayfası:<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42170/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedavi>
- Tain YL, Hsu CN. Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel).* 2017;9(3):92.
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00512-20. Doi: [10.1128/JCM.00512-20](https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20)
- Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: regulation and action. *Pharmacol Res.* 2009; 60(6):448–460.
- Teerlink T, Nijveldt R.J, de Jong S, van Leeuwen PAM. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem.* 2002;303(2):131–137.
- Tojo A, Welch WJ, Bremer V, Kimoto M, Kimura K, Omata M, et al. Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int* 1997;52(6):1593 –1601.
- Tolunay O, Çelik Ü, Arslan İ, Orgun A, Demir H, Demir O, Dağdelen EÇ. Multisystem İnflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19: a case series experience in a tertiary care hospital of Southern Turkey. *J Trop Pediatr.* 2021; 67(2):fmab050. Doi: [10.1093/tropej/fmab050](https://doi.org/10.1093/tropej/fmab050)
- 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. Doi: [10.1136/bmj.m2094](https://doi.org/10.1136/bmj.m2094)

- Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauve LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;103:246-256.
- Tsikakos D, Beckmann B, Gutzki FM, Jordan J. Simultaneous gas chromatography-tandem mass spectrometry quantification of symmetric and asymmetric dimethylarginine in human urine. *Anal Biochem.* 2011;413(1):60-62.
- Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467-1470.
- Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Laka TA, Lehtimäki T, Laakso J et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet.* 2001;358(9299):2127-2128.
- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(6):1023-1030.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992;339(8793):572-575.
- Van Der Hoek L. SARS-CoV, human coronavirus NL63 (HCoV-NL63) and HCoV-HKU1 were first described Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther.* 2007;12(4 Pt B):651-658.
- Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. *Neonatology.* 2007;92(1):8-13.
- Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2021;106(8):802-807.
- Wanga V, Gerdes ME, Shi DS, Choudhary R, Dulski TM, Hsu S, et al. Characteristics and clinical outcomes of children and adolescents aged <18 years hospitalized with COVID-19-six hospitals, United States, July-August 2021. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(5152):1766-1772.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259-269.

- Williams P, Howard-Jones A, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology*. 2020;52(7):801-808.
- Woolhouse M, Gaunt E. Ecological origins of novel human pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 2007;3(4):231-242.
- World Health Organization (WHO). (1 December 2022). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- World Health Organization (WHO). (11 February 2020). *Who director-general's remarks at the media briefing on 2019-ncov on*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- Worldometers.info. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Erişim sayfası:<https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
- Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, Dalgic Karabulut N, Emiroglu M, Bagci, Z, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):2031-2043.
- Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): clinical presentation, infectivity, and immune responses. *J Pediatr*. 2020;227:45-52.e5. Doi: [10.1016/j.jpeds.2020.08.037](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037)
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-1820.
- Zha D, Fu M, Qian Y. Vascular endothelial glycocalyx damage and potential targeted therapy in COVID-19. *Cells*. 2022;11(12):1972.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of antiinflammatory 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.

- Zheng F, Liao C, Fan Q hong, Chen H bo, Zhao X gong, Xie Z guo, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020;40(2):275–280.
- Zhifeng J, Feng A, Li T. Consistency analysis of COVID-19 nucleic acid tests and the changes of lung CT. *J Clin Virol.* 2020; 127:104359.
- 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):727-733.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39:355-368.
- Zoccali C, Maas R, Cutrupi S, Pizzini P, Finocchiaro P, Cambareri F. et al. Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections. *Nephrol Dial Trans.* 2007;22(3):801-806.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):

