



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUAR SENDROM

TANILI OLGULARDA SİSTEM TUTULUMLARININ

D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Arş. Gör. Dr. Aysun SOYUGÜZEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

AFYONKARAHİSAR 2023

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUAR SENDROM
TANILI OLGULARDA SİSTEM TUTULUMLARININ D
VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. AYSUN SOYUGÜZEL

DANIŞMAN

PROF. DR. AYŞEGÜL BÜKÜLMEZ

AFYONKARAHİSAR 2023

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: ARŞ. GÖR. DR

AYSUN SOYUGÜZEL

İmza:

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: PROF. DR

AYŞEGÜL BÜKÜLMEZ

İmza:

T.C.
AFYONKARAHİSAR
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez başlığı : MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUAR
SENDROM TANILI OLGULARDA SİSTEM TUTULUMLARININ D VİTAMİNİ
DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Tezi hazırlayan : ARŞ. GÖR. DR. AYSUN SOYUGÜZEL

Tez Savunma Tarihi : 31.03.2023

Tez Kabul Tarihi : 31.03.2023

Tez Danışmanı : Prof Dr. AYŞEGÜL BÜKÜLMEZ

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

AFSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Prof Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

Üye

AFSÜ Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD
Doç.Dr. Ayşe Tolunay OFLU

Üye

AFSÜ Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD
Dr. Öğr. Üyesi Hilal KOYUNCU

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden bugüne kadar benden yakın ilgisini ve desteğini esirgemeyen, tezimin yazılması süresince sabırla bana yol gösteren, karşılaştığım zorluklarda tecrübeleri ile yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ'e,

Bizi bir aile gibi hissettiren ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen tüm zorluklarda yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimde tanıştığım her zaman saygı ve sevgiyle acil serviste birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma ve diğer Çocuk Sağlıklı ve Hastalıkları Anabilim Dalı sağlık çalışanlarına,

Her türlü zorluğa rağmen benim bu günlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, haklarını ne yapsam ödeyemeyeceğim başta annem olmak üzere, babam ve kardeşime,

Asistan eğitimimiz devamında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eşimin ailesine,

Evimizin neşe kaynağı, sevinci, mutluluğu oğluma,

Tüm asistanlık süresinde en büyük destekçim, hayatımın en büyük şansı olan, hayatıma geldiği günden beri mutluluk, huzur ve neşe katan, değerli meslektaşım, eşim, yaşama sevincim, hayat arkadaşım Dr. Mehmet SOYUGÜZEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUAR SENDROM TANILI OLGULARDA SİSTEM TUTULUMLARININ D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Aysun SOYUGÜZEL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Nisan 2023

Danışman: Prof. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

ÖZET

D vitamini, UV-B'ye maruz kalma sonucu ciltte üretilen, yağda çözünen ve bağışıklık hücrelerini etkileyerek immünomodülatör özelliği olan steroid ön hormondur. Bu çalışmada Multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastaların sistemik tutulumları ile 25-OH vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu retrospektif çalışma MIS-C tanılı 34 hasta ile yapıldı. Olguların yaş ortalaması 7.03 ± 3.9 , %52.9 (n=18)'u erkek, %47.1 (n=16)'i ise kız idi. Olgularda gastrointestinal sistem tutulum (%58.8;n=20), kardiyak tutulum (%64.7;n=22), nörolojik tutulum (%23.5;n=8) olduğu tespit edildi. Ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri; gastrointestinal sistem tutulumu olanlarda 15.7 (IQR= 18) ng/mL, kardiyak tutulumu olanlarda 16.8 (IQR= 17) ng/mL, nörolojik sistem tutulumu olanlarda 12 (IQR= 8) ng/mL saptandı. Olguların sistem tutulumları ile 25-OH vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p değerleri sırasıyla; (p= 0.779), (p= 0.957), (p=0.144).) Olguların 25-OH vitamin D düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde negatif bir korelasyon saptandı. (r=-0.414; p=0.015) MIS-C tanılı olguların 25-OH vitamin D düzeyleri ile fibrinojen arasındaki ilişki değerlendirildiğinde negatif bir korelasyon saptandı. (r=-0.414; p=0.015) Sonuç olarak MIS-C tanılı olgularda 25-OH vitamin D düzeyi ortalaması yetersizlik seviyesinde olduğu saptandı. Çocuklarda profilaktik D vitamini yapılması gerektiği düşünüldü. Sistem tutulumlarının D vitamini ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: MIS-C, 25-OH vitamin D, COVID19, SARS-CoV-2.

**THE RELATIONSHIP OF SYSTEM INCLUSIONS AND VITAMIN D
LEVEL IN PATIENTS DIAGNOSED WITH MULTISTEMIC INFLAMMATORY
SYNDROME**

Aysun SOYUGÜZEL

Afyonkarahisar Health Sciences University

Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

April 2023

Counselor: Prof. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

ABSTRACT

Vitamin D is a steroid pro-hormone that is produced in the skin as a result of exposure to UV-B, is fat-soluble and has immunomodulatory properties by affecting immune cells. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between systemic involvement and 25-OH vitamin D level in patients with a diagnosis of Multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C).

This retrospective study was conducted with 34 patients diagnosed with MIS-C. The mean age of the cases was 7.03 ± 3.9 years, 52.9% (n=18) were male and 47.1% (n=16) were female. Gastrointestinal system involvement (58.8%; n=20), cardiac involvement (64.7%; n=22), neurological involvement (23.5%; n=8) were found in the cases. Average 25-OH vitamin D levels; 15.7 (IQR= 18) ng/mL was found in patients with gastrointestinal system involvement, 16.8 (IQR=17) ng/mL in patients with cardiac involvement, and 12 (IQR= 8) ng/mL in patients with neurological system involvement. There was no statistically significant difference between the systemic involvement of the cases and their 25-OH vitamin D levels. (p values, respectively; (p= 0.779), (p= 0.957), (p=0.144).) 25-OH vitamin D levels of the cases and age When the relationship between the two was evaluated, a negative correlation was found. (r=-0.414; p=0.015) When the relationship between 25-OH vitamin D levels and fibrinogen in patients diagnosed with MIS-C was evaluated, a negative correlation was found. (r=-0.414; p=0.015) As a result, the mean of 25-OH vitamin D levels in cases diagnosed with MIS-C was found to be at the level of insufficiency. It was thought that prophylactic vitamin D should be administered in children. When the relationship between system involvement and vitamin D was examined, no significant difference was found.

Keywords: MIS-C, 25-OH Vitamin D, COVID-19, SARS-CoV-2.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 KORONA VİRÜS.....	5
2.1.1 Korona Virüs Tarihçesi ve Sınıflaması.....	5
2.1.2 Koronavirüs Bulaş Yolları.....	6
2.1.3 Koronavirüs Morfolojisi.....	7
2.1.4 COVID-19.....	8
2.1.5 COVID-19 Epidemiyolojisi.....	8
2.1.6 COVID-19 ve Bağışıklanma Durumu.....	9
2.2 Çocuklarda COVID-19 ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom.....	9
2.2.1 MIS-C'nin Temel Demografik, Klinik ve Tanısal Özellikleri.....	11
2.2.2 COVID-19 Enfeksiyonuna Karşı İmmün Sistem Mekanizmaları.....	14
2.2.3 MIS-C'de Hiperinflamasyona Yol Açan Moleküler Mekanizmalar.....	15
2.2.4 MIS-C Ayırıcı Tanısı.....	16

2.2.5 MIS-C Kawasaki Hastalığı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Arasındaki Farklar.....	17
2.2.6 Kawasaki Hastalığı ve Kawasaki Benzeri Hastalık.....	20
2.3 D Vitamini ve MIS-C İlişkisi.....	24
2.3.1 D Vitaminini Yapısı ve Diğer Steroid Hormonlarla Benzerliği.....	24
2.3.2 Çocuklarda D Vitamini ve Enfeksiyonlar.....	25
2.3.3 Çocuklarda D Vitamini ile SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Arasındaki İlişki..	26
2.3.4 Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) ve Vitamin D....	26
2.3.5 D vitamininin antiinflamatuvar etkisi.....	27
2.3.6 MIS-C'de Belirteç Olarak D Vitamini.....	29
2.3.7 MIS-C'de D Vitamini Desteği.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	46
5.1 Kısıtlılıklar ve Öneriler.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

AEFI: Başışıklamanın ardından olumsuz bir olay

AHA: Amerikan Kalp Derneği

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

CDC: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

COVID-19 : Yeni koronavirüs hastalığı

IFN: İnterferonların

IL: İnterlökin

KH: Kawasaki hastalığı

MERS: Orta Doğu solunum sendromu

MERS-CoV: Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü

MIS-A: Multisistemik inflamatuvar sendrom

MIS-C: Multisistemik inflamatuvar sendrom

NK: Doğal öldürücü Hücreler

PIMS-TS: Pediatrik İnflamatuvar Çoklu Sistem Sendromu

RCPCH :Royal College of Pediatricians and Child Health

SARS-CoV-2:Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2

SARS: Ciddi akut solunum sendromu

TLR: Toll-Like Reseptör

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: COVID-19 ile ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom tanı kriterleri

Tablo 2: MIS-C meta analiz karşılaştırmaları.

Tablo 3: MIS-C olgularında klinik sınıflama.

Tablo 4: MIS-C ve Kawasaki hastalığı karşılaştırılması.

Tablo 5: Kawasaki hastalığı ve Kawasaki benzeri hastalık arasındaki farklar.

Tablo 6: MIS-C tanılı hastaların klinik, radyolojik ve ekokardiyografik özellikleri

Tablo 7: MIS-C hastalarının laboratuvar özellikleri.

Tablo 8: MIS-C tanılı hastaların tedavi özellikleri.

Tablo 9: 25-OH vitamin D ile yaş ve farklı parametrelerin arasındaki ilişki.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Koronavirüs kesit modeli.

Şekil 2: 25-OH vitamin D metabolizması.

Şekil 3: COVID-19 ve MIS-C hastalarında D vitaminlerinin potansiyel etkileri.

Şekil 4: Mukokütanöz tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 5: Kardiyak tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 6: Mezenterik lenfadenopati varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 7: Gastrointestinal tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 8: Ekstremitte ödemi varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 9: Nörolojik tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 10: Olguların 25-OH vitamin D düzeylerine göre dağılımları.

Şekil 11: 25-OH vitamin D ve yaş arasındaki korelasyon.

Şekil 12: 25-OH vitamin D ve fibrinojen arasındaki korelasyon.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs hastalığı ilk olarak 2019 yılının sonlarında ortaya çıkmış ve 2020 Mart ayında pandemi olarak ilan edilmiştir. Bu süreçte hastalığı anlamak, etkin ve doğru tedavi bulmak için birçok çalışma başlatılmıştır (1).

Çocuklar ve ergenler, yetişkinler kadar SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü enfeksiyonuna duyarlıdır. Ancak COVID-19 hastalığı erişkinlere göre nadiren ciddi hastalık oluşturur. Bununla birlikte, çocukların bir kısmının, multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılan birincil COVID-19 enfeksiyondan 4-6 hafta sonra hayatı tehdit eden hiperinflamatuvar bir durum geliştirdiği ortaya çıkmıştır (2).

Multisistemik inflamatuvar sendrom ilk olarak Birleşik Krallık'ta Nisan 2020'de tanımlandı. Pediatrik Yoğun Bakım Derneği tarafından hiperinflamatuvar şok ile başvuran kritik hasta çocuklarda tanınan bir inflamasyon artışı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtını açıklayan bir uyarı yayınladı. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) multisistemik inflamatuvar sendrom için vaka tanımları yayınladı. COVID-19 enfeksiyonu görülen populasyonlarda MIS-C insidansı 1.000.000 kişide 5.1'dir (3). Multisistemik inflamatuvar sendromu için kesin vaka kriterlerinin hepsinin karşılaması gerekmektedir. Kesin vaka kriterleri CDC, DSÖ ve Sağlık bakanlığı tarafından belirlenmiştir (Tablo 1).

ABD Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (CDC)	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)	Sağlık Bakanlığı
0-21 yaş arasında ateş ≥ 24 saat boyunca 38°C veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş bildirimi olan bir birey	0-19 yaş arasında ≥ 3 gün ateş yüksekliği ve aşağıdakilerden ikisi	0-21 yaş arasında >24 saatten uzun süren 38.0° ateş
İnflamasyonun laboratuvar bulguları (Aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan) CRP yüksekliği, ESH yüksekliği, fibrinojen yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği, D-dimer yüksekliği, ferritin yüksekliği, LDH yüksekliği veya IL-6 yüksekliği, nötrofilde yükselme, lenfositlerde azalma ve albümin düşüklüğü ve Klinik olarak hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ciddi hastalık belirtileri	1. Döküntü veya bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz enflamasyon belirtileri (ağız, el veya ayaklar) 2. Hipotansiyon veya şok 3. Miyokardiyal disfonksiyon, perikardit, valvulit veya koroner anormalliklerin bulunması (EKO bulguları veya yüksek troponin / NT-pro-BNP dahil), 4. Koagülopati kanıtı (PT, PTT, yüksek D-dimer) 5. Akut gastrointestinal sorunlar (ishal, kusma veya karın ağrısı) ve	İnflamasyonun kanıtı (En az 2 yada daha fazlasının kanıtı CRP yüksekliği, ESH yüksekliği, fibrinojen yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği, D-dimer yüksekliği, ferritin yüksekliği, LDH yüksekliği veya IL-6 yüksekliği, nötrofilde yükselme, lenfositlerde azalma ve albümin düşüklüğü) Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu
En az iki çoklu sistemik organ tutulumu (kardiyak, böbrek, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) ve	Enflamasyon belirteçlerinin yüksekliği (CRP, ESH, prokalsitonin) ve	Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 yada daha fazlası) kardiyak, böbrek, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik
Başka alternatif tanının olmaması ve	Enflamasyonun bakteriyel kanıtının olmaması (sepsis, stafilokokal ve streptokokal toksik şok sendromu) ve	Alternatif başka tanının olmaması
Geçirilmiş veya geçirilmekte olan SARS- CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı RT-PCR pozitifliği ve/veya Seroloji pozitifliği ve/veya Antijen test pozitifliği ve/veya Semptomların başlamasından 4 hafta öncesine kadar Olası/kesin COVID- 19 olgusuyla temas etmiş olmak.	COVID-19 hastalığının kanıtlanması (serolojik, RT-PCR ya da antijen test pozitifliği) veya COVID-19 hastasıyla olası temasta bulunma	Geçirilmiş veya geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı SARS-CoV-2 RT-PZR pozitifliği SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği SARS-CoV-2 antijen pozitifliği Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

Tablo 1: COVID-19 ile ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom tanı kriterleri.

Kısaltmalar: COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019, CRP: C reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, LDH: laktat dehidrogenaz, IL-6: interlökin 6, SARS-CoV-2: ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2, RT-PCR: ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, EKO: ekokardiyografi, NT-pro-BNP: N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid.

Multisistemik inflamatuvar sendromu için kesin vaka kriterlerinin hepsini karşılamayan hastalar karşıladıkları kriterlere göre muhtemel durum, olası durum, yetersiz kanıt veya vaka değil olarak kategorize edilmektedir (2).

Multisistemik inflamatuvar sendrom olguları ile ilgili taranan 1726 makalenin 35'inde, 783 bireysel multisistemik inflamatuvar sendrom olgusunun %55 (n=435)'i erkek ve ortalama yaşı 8,6 yıl (IQR, 7-10 yıl; 3 ay-20 yıl aralığı) saptanmıştır. Olgularda en sık gastrointestinal sistem tutulumları olup semptomları sırasıyla karın ağrısı (%34) ve ishal (%27) olduğu görülmüştür. Olgularda öksürük %4.5 ve solunum sıkıntısı %9.6 oranında bildirilmiştir (4).

Prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve daha da önemlisi yeni tedavi modalitelerinin uygulanması, multisistemik inflamatuvar sendromun sonucuyla ilgili klinik uygulamada önemli bir etkiye sahip olacaktır. Klinik tedavide D vitamini önemli bir aday olma potansiyeli taşımaktadır (5,6).

Vücuttaki yeterli D vitamini seviyeleri, yeterli D vitamini tüketimi ve güneşe maruz kalma ile sağlanabilir. D vitamini eksikliği için risk faktörleri yaş, sigara, obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklardır. Yeterli 25-OH vitamin D düzeyi, yetişkinlerde akut solunum yolu enfeksiyonu riskinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, serumdaki yeterli 25-OH vitamin D düzeyleri, çocuklarda viral solunum yolu enfeksiyonu riski ile ters orantılı olarak bulunmuştur (7).

Munshi ve ark. literatürdeki 1351 çalışma arasından 1195' ini değerlendirdikleri meta analizde 1368 COVID-19 pozitif hastasının 376'nda ortalama D vitamini düzeylerini 8.76 ng/mL olarak (%95 CI=15.36-28.45) bulmuşlardır. Kötü prognozlu 150 ile iyi prognozlu 161 hastada ise 25-OH vitamin D düzeylerini belirgin olarak düşük bildirmişlerdir (8). Bu gözlemin olası nedeni, vücudun çeşitli bağışıklık tepkilerinde D vitamininin rolüyle açıklanabilir.

Kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksi D vitamini, D vitamininin aktif formudur. Bağışıklık üzerinde bulunan VDR ile etkileşime girdiğinde (B hücreleri, T hücreleri, ve antijen sunan hücreler) ve pulmoner epitelyal hücrelerde kalsitriol-VDR kompleksi, katelisinler ve defensinler gibi antimikrobiyal peptitlerin transkripsiyonel ekspresyonunu indükler (9). Katelisinler, bakteri hücre zarlarının yanı sıra SARS-CoV-2 gibi zarflı virüsleri bozmaya hizmet ederken, defensinler artan kılcal geçirgenlik yoluyla

enflamatuar hücrelerin kemotaksisini teşvik eder. D vitamini, T hücresi inaktivasyonu ve interferon- γ aktivasyonu yoluyla çeşitli inflammatuar sitokinlerin ekspresyonunu teşvik etmesine rağmen, aynı anda proinflammatuar belirteçler interlekin-6 ve tümör nekroz faktörü- α 'yı aşağı regüle eder. Bu çalışmaya göre 25-OH vitamin D eksikliği olan olguların COVID-19'un daha şiddetli belirtilerini ve/veya daha kötü prognozu geliştirme riskinin yüksek olduğu söylenebilir olarak değerlendirilmiştir (10).

Bu çalışmada multisistemik inflammatuar sendrom (MIS-C) tanılı hastaların sistemik tutulumları ile 25-OH vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Koronavirüs

2.1.1 Koronavirüs Tarihçesi ve Sınıflaması

İnsan koronavirüslerinin tarihi, 1965 yılında Tyrrell ve Bynoe B814 adlı bir virüsü keşfettiklerinde başlamıştır. İlk defa soğuk algınlığı olan bir yetişkinin solunum yolundan alınan örnekte izole edilmiştir. Enfeksiyöz bir ajan olduğu ise, bu kültürlerden elde edilen viral partikülün gönüllülere intranazal olarak aşılınması sonrasında deneklerin önemli bir kısmında soğuk algınlığı meydana gelmesiyle ortaya konmuştur. Buna rağmen Tyrrell ve Bynoe doku kültüründe ajanı üretememiştir (11).

Hamre ve Procknow isimli araştırmacılar 1960-1970 yılları arasında tıp öğrencilerinden aldıkları burun örneklerinden, olağandışı özelliklere sahip virüsler üretmişlerdir. Bu virüsleri B814 ve 229E olarak adlandırmışlardır (12). Daha sonra virologlar yeni çalışmalar ile bu yeni virus grubunun myxo/paramyxoviruslar ile ilişkili olmadığını ve elektron mikroskopik görünümünün tavuklarda bronşiolit yapan viruslar ile benzerlik gösterdiğini bulmuşlardır. Bu virus grubuna ait elektron mikroskopik görüntülerinde virüsün yüzeyinde “taç benzeri” çıkıntılar olması nedeniyle, Latince’de taç anlamına gelen “Corona” kelimesinden köken alan “Coronavirüs; CoV” adı verilmiştir (13).

Epidemiyolojik ve gönüllü çalışmaları ile solunum yolu korona virüslerinin çeşitli solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu ancak patojenitelerinin düşük olduğu kabul edilmiştir. Koronavirüsün, bebek ve genç erişkinlerde ara sıra görülen pnömoni vakalarıyla ilişkili olsa da üst solunum yolu enfeksiyonuna daha sık neden olduğu görülmüştür. Bu virüslerin, çocuklarda astım alevlenmelerinin yanı sıra yetişkinlerde ve yaşlılarda kronik bronşitin akut alevlenmesine neden olabildiği de gösterilmiştir (14).

İnsan koronavirüslerinin patojenitesini ve epidemiyolojisini araştırmak için araştırmalar sürerken, hayvan koronavirüslerinin sayısı ve önemi hızla artmıştır. Sıçanlar, fareler, tavuklar, hindiler, buzağılar, köpekler, kediler, tavşanlar ve domuzlar dahil olmak üzere birçok hayvan türünde hastalığa neden olan koronavirüsler tanımlanmıştır. Hayvan çalışmalarında virüsün solunum yolu dışında farklı dokularda patojenitesi incelenmiş ve farelerde gastroenterit, hepatit ve ensefalit; sıçanlarda pnömoni ve sialodakriyoadenit; ve

kedilerde enfeksiyöz peritonit oluşturabildiği saptanmıştır. Daha sonra insan ve hayvan korona virüsleri antijenik ve genetik yapılarına göre 3 geniş gruba ayrılmıştır. Bunlar; Grup I: Virüs 229E ve diğer virüsleri, Grup II: Virüs OC43, Grup III: Kuş enfeksiyöz bronşit virüsü ve bir dizi ilgili kuş virüsü olarak belirlenmiştir.

Koronavirüs keşfedildikten sonra patojenitesi yüksek tipleri çeşitli epidemilerde izole edilmiştir. Güney Çin'de 2002-2003'te ortaya çıkan ve hızla dünyaya yayılan 'Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)' adı verilen salgına koronavirüsün neden olduğu gösterilmiştir. Bu salgında SARS'a neden olan koronavirüs, doku kültüründe oldukça kolay bir şekilde büyüyerek genomun hızlı bir şekilde dizilenmesi ile etkenin saptanmasını kolaylaştırmıştır. Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa ve Asya'daki 29 ülkede SARS enfeksiyonu rapor edilmiştir. Tüm dünya genelinde SARS'a bağlı 8098 enfekte birey tespit edilerek 774 ölüm vakası bildirilmiştir. Virüsün insanlara nasıl bulaştığı ve Himalaya hurma misklerinin virüsün doğal rezervuarı olup olmadığı hala belirsizdir (15,16).

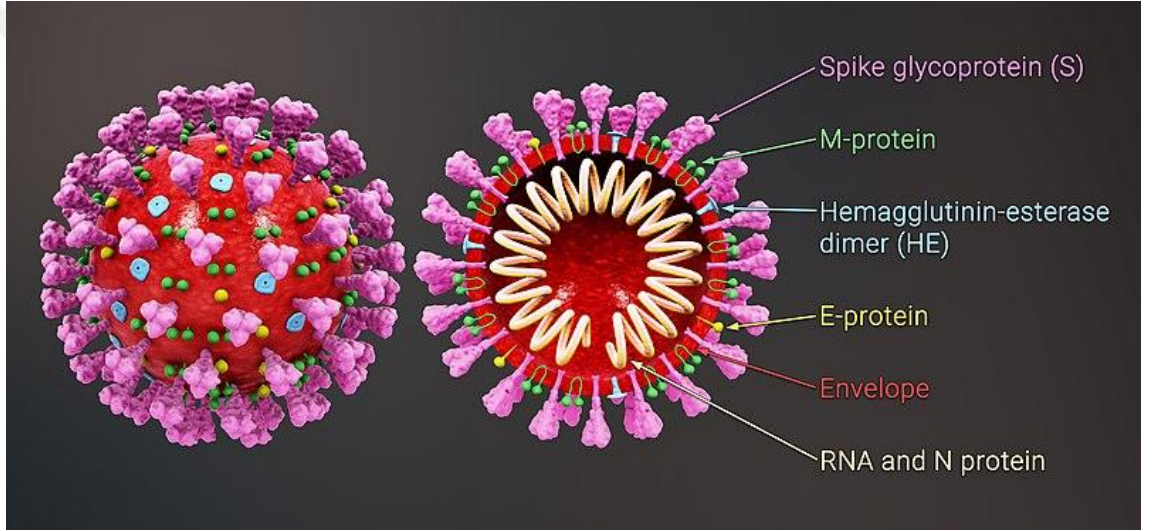
Koronavirüse bağlı bir başka önemli salgın olan "Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)" ise, ilk olarak 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmıştır. Bu salgına neden olan koronavirüs MERS-CoV olarak adlandırılmıştır. Enfekte develerden insanlara bulaşan bu virüsün, zoonotik bir virüs olduğu ve enfekte hayvanlarla doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaştığı gösterilmiştir. MERS-CoV, Orta Doğu, Afrika ve Güney Asya'daki birçok ülkede tek hörgüçlü develerde tespit edilmiştir. Hastalığın en önemli belirtileri arasında nefes darlığı, öksürük ve ateş bulunmaktadır. Enfekte hastaların %36'sı hayatını kaybetmiştir. Bu hastalığa bağlı komplikasyonlar nedeni 2012' den bu yana 27 ülkede ile 858 ölüm bildirmiştir. Enfekte bireylerin bir kısmı hastalığı hafif belirtilerle atlatabilir. Hastalıktan kurtulanların virüsü bulaştırma riski yoktur (17).

2.1.2 Koronavirüs Bulaş Yolları

Korona virüs öksürme, hapşıрма, konuşmayla yoluyla yayılan damlacıkların solunması veya virüs bulunan yüzeylere dokunduktan sonra ellerin burun, ağız ve göze götürülmesi yoluyla bulaşır. Hastalığın herhangi bir belirti göstermeden de insandan insana bulaşabileceğine dair bulgular mevcuttur (18).

2.1.3 Koronavirüs Morfolojisi

Koronavirüsler, negatif boyanmış preparatların yüzeyinde çıkıntılara sahip, büyük, pleomorfik ve küre şeklinde çok karakteristik bir görünüme sahip orta boy RNA virüsleridir. Nükleik asitleri yaklaşık 30 kb uzunluğunda, pozitif anlamda, tek sarmallı ve poliadenillenmiş RNA olup, bilinen en büyük viral RNA'dır. Büyük bir poliproteini kodlar. Virüs partiküllerinin çapı yaklaşık 120 nm'dur (19). Viral zarf elektron mikrograflarında elektron zengini bir kabuk olarak görüntülenir (20). Koronavirüslerin viral zarfı, çift katlı lipit katmandan oluşup, zarfta membran (M), zarf (E) ve spike (S) proteinleri yer alır (Şekil 1) (21).



Şekil 1: Koronavirüs kesit modeli (21).

2.1.4 COVID-19

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde, SARS'a neden olanla yakından ilişkili yeni bir koronavirüs türü olan SARS-CoV-2 keşfedilmiştir. Bu yeni tür, dünya çapında yayılan, milyonlarca insanı öldüren ve halen devam eden bir pandemiye yol açan bir hastalık olan Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19)'a neden olmuştur (1).

Bu gelişmeler ve yeni koronavirüslerin oluşumundan sonra, koronavirüsler 7 alt gruba ayrılmıştır:

- 1-İnsan koronavirüsü 229E (HCoV-229E)
- 2-İnsan koronavirüsü OC43 (HCoV-OC43)
- 3-SARS-CoV
- 4-İnsan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63, Haven koronavirüsü)
- 5-İnsan koronavirüsü HKU1
- 6-MERS koronavirüsü (MERS-CoV)
- 7-Yeni koronavirüs (CoVID-19) (22).

Daha sonra SARS-CoV-2 hastalığının Delta, D614G, Beta, Gama ve Omicron varyantları oluşmuştur (23). Omicron alt varyantları BA.4 ve BA.5, BA.2 olup ve yeni baskın SARS-CoV-2 varyantı olarak değerlendirildi (24).

2.1.5 COVID-19 Epidemiyolojisi

Küresel olarak, 16 Mart 2023 tarihiyle DSÖ'ye bildirilen 6.873.477 ölüm dahil 760.360.956 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur. Vakaların %41'i Avrupa bölgesinde, %29'u ise Amerika bölgesinde görülmüştür. Ölümlerin %43'ü Amerika bölgesinde, %32'si ise Avrupa bölgesinde gerçekleşmiştir. Türkiye'de 16 Mart 2023 tarihiyle, DSÖ'ye bildirilen 101.419 ölümle birlikte 17.004.677 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur (25).

Driscoll ve ark. yaptığı meta analizde birden fazla ülkede enfeksiyon ve ölüm oranlarının tutarlılığını araştırmak için 45 ülkeden yaşa özel COVID-19 ile ilişkili ölüm verileri ve 22 seroprevalans çalışmasının sonuçları kullanılmıştır. Altmış beş yaş altı gruplarında ölümlerin yaşa göre dağılımının farklı bölgelerde tutarlılık gösterdiği

bulunmuştur. Enfeksiyon ölüm oranının 5-9 yaşındaki çocuklar arasında en düşük olduğu ve 30 yaşından büyük bireylerde yaşa göre lineer bir artış olduğu tespit edilmiştir (26).

Mevcut kanıtlar, COVID-19' un çocuk, ergen ve genç ölümleri üzerindeki doğrudan etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu yaş gruplarında pandeminin, gerilen sağlık sistemlerinden, hane halkı gelir kaybından, bakım arama ve aşılama gibi önleyici müdahalelerdeki aksaklıklardan kaynaklanan dolaylı etkilerinin daha önemli olabileceğine dair endişeler bulunmaktadır.

Doğrulanmış COVID-19 vakalarına ilişkin yaşa göre ayrılmış verilerle toplam 102 ülkenin dahil olduğu bir veri tabanı oluşturulmuştur. Veri tabanında bildirilen 278 milyon COVID-19 vakasının (DSÖ tarafından bildirilen toplam küresel vakaların %48'i) %21'i (57.8 milyon) 20 yaşın altındaki çocuklardan ve ergenlerden oluşmaktadır. 20 yaşın altındaki çocuklar ve ergenlerin, bu 102 ülkede toplam nüfusun (6.5 milyar) %33'ünü (2.1 milyar) oluşturduğu görülmüştür. Raporlanan COVID-19 ölümleriyle ilgili yaşa göre ayrılmış verilerle birlikte toplam 90 ülke veri tabanına dahil edilmiştir. COVID-19'a bağlı 4.2 milyon ölümün (DSÖ tarafından bildirilen toplam küresel ölümlerin %65'i) %0.4'ü (15.700'ün üzerinde) 20 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde görülmüştür. 20 yaşın altında bildirilen 15.700'den fazla ölümün %53'ü 10-19 yaş arası ergenlerde ve %47'si 0-9 yaş arası çocuklarda meydana gelmiştir (27).

2.1.6 COVID-19 ve Bağışıklama

DSÖ verilerine göre COVID-19'a karşı bağışıklanan kişi sayısı 13.232.904.667 kişidir. Ülkemizde ise aşılanan kişi sayısı 139.694.693 kişidir (25). Aşıların yan etkileri, koruyuculuk düzeyleri, kaç doz aşı önerildiği ve ne kadar süre içinde tekrar aşı yaptırmak gerektiği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.2 Çocuklarda COVID-19 İlişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom

Çocuklar ve ergenlerin, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı yetişkinler kadar olsa da yetişkinlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük oranlarda semptomatik enfeksiyon geliştirirler. Ciddi hastalık gelişmesi de daha nadirdir. Bununla birlikte, çocukların bir kısmında, 'Çocuklarda COVID-19 İlişkili Çoklu Sistem İnflamatuvar Sendrom' [Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)] olarak adlandırılan, birincil COVID-19 ile enfeksiyondan 4-6 hafta sonra ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden

hiperinflamatuar bir hastalığın geliştiği açıkça ortaya çıkmıştır. Benzer bir hastalık, yetişkinlerde de COVID-19' un nadir bir komplikasyonu olarak bildirilmiş ve MIS-A olarak adlandırılmıştır. MIS-C ilk olarak Birleşik Krallık' ta Nisan 2020'de tanımlanmış ve Royal College of Pediatricians and Child Health (RCPCH) tarafından SARS-CoV-2 ile geçici olarak ilişkili Pediatrik İnflamatuar Çoklu Sistem Sendromu (PIMS-TS) adı verilmiştir (2). Bu vakaların klinik özellikleri kısa bir süre sonra rapor edilmiştir. Hastalığın Kawasaki Hastalığı, toksik şok sendromu ve makrofaj aktivasyon sendromu, sekonder hemofagositik lenfositosis gibi bilinen hastalıklar ile benzerlikler gösterdiği dikkati çekmiştir. Hem CDC hem de DSÖ tarafından bu ilk raporların ardından, hastalık MIS-C olarak adlandırılarak vaka tanımları yayınlanmıştır. Farklı sağlık kuruluşlarının olgu tanımı için kullandıkları kriterlerde bir takım farklılık bulunmaktadır (28,29).

Olgu tanımı Kawasaki hastalığı için tam veya kısmi kriterleri yerine getiren çocuklar dahil edilirken, aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalıdır.

1. 0-21 yaş arası ve
2. 24 saatten uzun süren , $> 38.0^{\circ}\text{C}$ ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirimi (26) ve laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (en az iki veya daha fazla kanıt varlığı)
3. Yüksek CRP, yüksek sedimantasyon, yüksek fibrinojen, yüksek prokalsitonin , yüksek D-dimer, yüksek ferritin , yüksek LDH , yüksek IL-6 seviyesi, artmış nötrofil sayısı, lenfositopeni, hipoalbuminemi
4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu
5. Çoklu organ sistem tutulumu (en az iki veya daha fazla kanıt varlığı), kardiyovasküler (şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal ekokardiyografi bulguları, aritmi), solunum (pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, pulmoner emboli), böbrek (böbrek yetmezliği), nörolojik (konvülsiyon, inme, aseptik menenjit), hematolojik (koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi), gastrointestinal (yüksek karaciğer enzimleri, ishal, ileus), dermatolojik (eritrodermi, mukozit, diğer döküntü)

6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi) (28)

7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (aşağıdakilerden en az birisinin varlığı); SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği, SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği, SARS-CoV-2 antijen pozitifliği, semptomların başlamasından önceki dört hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması (30).

2.2.1 MIS-C'nin Temel Demografik, Klinik ve Tanısal Özellikleri

MIS-C geliştiren çocuklar genellikle önceden sağlıklı bireylerdir. Bu hastalarda birincil COVID-19 enfeksiyonu çok hafif semptomlar gösterir veya asemptomatiktir. Tipik olarak kalıcı bir ateş geliştirdikten sonraki 3-5. günlerde tıbbi yardıma başvururlar. Tıbbi yardıma başvuran hastalarda gastrointestinal semptomlar, mukokutanöz belirtiler, lenfopeni, yüksek düzeyde dolaşımdaki inflamasyon ile ilişkili laboratuvar bulguları, kardiyak belirtiler görülür. MIS-C hastalarından bazıları, hipotansiyon, şok, miyokardit, miyokardiyal disfonksiyon ve koroner arter değişiklikleri dahil olmak üzere kardiyak tutulum kanıtı olan ciddi hastalık geliştirir. Bu semptomlarla ilgili sonuçlar çeşitli meta analizlerden derlenip karşılaştırılmıştır (Tablo 2) (31-34).

Tablo 2:MIS-C meta analiz karşılaştırmaları.

Grup	Feldstein	Dufort	Davies	Belhadjer
Konum	ABD	New York	UK	Fransa
Hastalar	186	99	78	35
SARS-CoV-2 antikor pozitif	%44	%99	%94	%86
Bilinen COVID-19 teması	%30	%61	%10	%37
CRP yüksekliği	%91	%100	%100	%100
Lenfopeni	%80	%66	-	-
Koroner dilatasyon	%9	%9	%23	%17
Ferritin yüksekliği	%80	%86	-	-
BNP veya Pro-BNP yüksekliği	%73	%90	-	%100

MIS-C'yi tedavi etmek için bağışıklık modülasyonu sağlayan ilaçlar ve destekleyici tedaviler kullanılmıştır. Çoğu durumda inflamasyon hızlı bir şekilde çözülmüştür. Ölüm gerçekleşen vakalar nadirdir (%2) (32). Bu bozukluğun ortaya çıkan doğası göz önüne alındığında, uzun vadeli sonuçlar bilinmemekte olup çocukların büyük çoğunluğunun kardiyak durumla ilgili olarak hastalık öncesi durumlarına geri döndüğü bildirilmiştir (35).

MIS-C olgularında tedavi Amerikan Romatoloji Derneği'nde belirlenen kriterlere göre verilmiştir (36). MIS-C olgularında tedavi yönetimi olguların klinik sınıflamasına göre düzenlenmiştir (Tablo 3) (37).

Tablo 3: MIS-C olgularında klinik sınıflama.

MIS-C OLGULARINDA KLİNİK SINIFLAMA			
	HAFİF	ORTA	AĞIR
Vital bulgular	Normal	Anormal	Anormal
Vazoaktif-İnotrop skoru*	Yok	<10	>10
Solunum desteği	Yok	Oksijen desteği	*Yüksek akımlı oksijen desteği VEYA *İnvaziv-non invaziv ventilatör desteği
Yetmezlik tablosu	Yok	Hafif/sınırlı	Ciddi
Kardiyak tutulum	*Klinik,laboratuvar ve EKO'da kardiyak tutulum yok VEYA *Troponin ve/veya BNP yüksekliği olmaksızın önemsiz kapak yetmezliği	*Klinik bulgu yok *Hipotansiyon,aritmî yok VE Aşağıdaki bulgulardan en az biri mevcut *Troponin >2 kat *EKO'da hafif anormallik *İzlemde BNP nin artması	*En az bir klinik bulgu (Hipotansiyon, aritmî, taşikardi, dolaşım bozukluğu) VEYA *EKO belirgin anormal *Ejeksiyon fraksiyonunda progresif düşme *Tedaviye rağmen EKO'da bozulma
Mental durum	Normal	Normal	Bozulmuş
*Vazoaktif-inotrop skoru (VIS) aşağıdaki hesaplama göre belirlenir; VIS=dopamin dozu (mcg/kg/dk)+ dobutamin dozu (mcg/kg/dk)+ 100*epinefrin dozu (mcg/kg/dk) + 10* milrinon dozu (mcg/kg/dk) + 10.000* vazopressin dozu (U/kg/dk) + 100* norepinefrin dozu (mcg/kg/dk)			

2.2.2 COVID-19 Enfeksiyonuna Karşı İmmün Sistem Mekanizmaları

TLR3 (Toll-Like Reseptör) ve TLR4 tarafından tanınma, viral RNA ve enfeksiyon tarafından indüklenen oksitlenmiş fosfolipidler ile etkileşimden sonra meydana gelir. TLR aktivasyonu üzerine, aşağı akış sinyalleşme kaskadları, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu sınırlayabilen erken ve doğru bir antiviral yanıt için önemli sitokinler olan tip I ve tip III IFN (interferonların) salgılanmasını tetikler (38) İmmün yanıtın aktivasyonuna ek olarak, çoklu seviyelerde sinyal iletim yollarının inhibisyonu dahil, doğuştan gelen immün algılamadan kaçmak için çeşitli mekanizmalar tarif edilmiştir. Ağır COVID-19 vakalarında bu mekanizmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra sağlam bir IFN I ve IFN III yanıtının olmaması ile açıklanabilir (39). SARS-CoV-2' yi kontrol etmede doğuştan gelen bağışıklığın önemi, tip I IFN sinyallenmesinde genetik veya edinsel kusurları olan hastalarda şiddetli COVID-19 gelişmesiyle vurgulanmaktadır (40).

Monositler ve doğal öldürücü hücreler (NK) de SARS-CoV-2'ye doğuştan gelen tepki sırasında aktive edilir (39). Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının artması nedeniyle lokal ve periferik monositlerin ağır COVID-19 sırasında oluşturulan sitokin fırtınasından sorumlu olduğu görülmektedir. Spesifik NK aktivasyonu ayrıca hiperinflamasyon ile ilişkili genişleme ve sitokin üretiminde artış ile sonuçlanır. COVID-19'un patofizyolojisinde renin-anjiyotensin sisteminin düzensizliğinin de rolü olabileceği düşünülmüştür (41).

B hücreleri, hem antikor üretimi hem de bellek B hücrelerinin gelişimi için SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisinin kritik bir bileşenidir. Yapılan çalışmalarda şiddetli COVID-19 vakalarında B hücresi bağışıklık fenotipinin, hem sağlıklı donörlerden hem de iyileşmiş ve kazanılmış B lenfositlerden belirgin şekilde farklı olduğu görülmüştür (42).

COVID-19 hastalarında nötralize edici antikor yanıtları bulunmuştur, ancak SARS-CoV-2 antikor seviyeleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki tartışmalıdır (43). SARS-CoV-2 IgM ve IgG seviyeleri, ağır ve iyileşmiş COVID-19 hastalarında daha yüksektir ve semptomların başlamasından bu yana geçen süre ile orantılıdır, bu da güçlü bir SARS-CoV-2' ye özgü hümoral yanıtı yansıtır (44). SARS-CoV-2 IgG ve IgM antikorları, asemptomatik SARS-CoV-2 pozitif bireylerde COVID-19 hastalarına kıyasla daha düşük seviyelerde bulunmuştur (42). COVID-19' u takiben uzun süreli koruyucu

nötralize edici antikor bağışıklığının kurulup kurulmadığı henüz netlik kazanmamıştır (45).

COVID-19 hastalarında, sağlıklı donörlere ve iyileşen COVID-19 hastalarına kıyasla ciddi COVID-19 hastalarında B hücre plazmablastlarının genişlediği görülmüştür (46). Genişlemiş plazmablastlar, ekstra foliküler B hücre aktivasyonunu yansıtabilir ve bu uyumsuz inflamatuvar yanıt, doku hasarını büyütebilecek immün aracılı hasardan sorumlu olabilir (47).

Lenfopeni, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun şiddeti ve mortalitesi ile ilişkilidir. Lenfopeni hem CD4+ hem de CD8+ T hücre alt kümelerindeki azalmaların bir sonucudur (48). Bu düşüşlerin etiyojisi belirsizliğini korumaktadır. Yapılan araştırmalarda lenfopeninin MERS-CoV' de olduğu gibi T hücrelerinin doğrudan viral enfeksiyonla veya inflamatuvar ortamın etkileriyle veya T hücresinin son organlarda sekestrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (39).

Düşük sayılara rağmen, yalnızca hafif veya asemptomatik enfeksiyonları olanlar dahil olmak üzere COVID-19 hastalarının çoğunda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları tespit edilmiştir (49). T hücreleri muhtemelen SARS-CoV-2 enfeksiyon kontrolü için temeldir ve akut SARS-CoV-2'ye özgü T hücreleri, oldukça aktif bir sitotoksik fenotip sergilemiştir. Etkili virüs kontrolü için T hücresi bağışıklığının uyarılması gerekli olsa da, düzensiz T hücresi yanıtları birincil COVID-19'da hiperinflamasyona katkıda bulunabilir. Önemli ex vivo inflamatuvar sitokin üretimi yapabilen belirli CD4+ T hücrelerinin artan frekansları, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında tanımlanmıştır (50). Bu alt küme daha önce inflamatuvar hastalıklarda ve sepsiste kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (51). Hiperinflamasyonu şiddetlendirebilecek şiddetli COVID-19 vakalarında düzenleyici T hücrelerinin frekanslarının düşük olduğu tanımlanmıştır (48).

2.2.3 MIS-C' de Hiperinflamasyona Yol Açan Moleküler Mekanizmalar

MIS-C' de hiperinflamasyona yol açan moleküler mekanizmalar bu aşamada büyük ölçüde bilinmemektedir ve fenotipik karakterizasyonlarla sınırlıdır. MIS-A' da henüz benzer bir çalışma bildirilmemiştir. MIS-C sırasında immün yanıtın profilini çıkarmaya odaklanan son çalışmalar, bazı potansiyel mekanizmaları aydınlatmıştır, ancak çalışılan hasta sayısı hala azdır ve bu ciddi inflamatuvar bozukluğa yol açan immünopatoloji keşfedilmeyi beklemektedir.

2.2.4 MIS-C Ayırıcı Tanısı

MIS-C hastalığı için demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin bir arada ele alınması hayati önem arz etmektedir. Geniş bir yelpazede enfeksiyöz, inflamatuvar ve alerjik/reaktif etiyolojiler düşünülmelidir. Yönetim önemli ölçüde değişebileceğinden, MIS-C' yi alternatif tanılardan ayırt etmek çok önemlidir. Maruziyet geçmişine dayalı yüksek klinik şüphenin eşlik ettiği kapsamlı bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar araştırması bir dereceye kadar klinik kesinlik sağlayabilir.

MIS-C' de görülen mukokutanöz semptom kompleksleri özellikle stafilokokal ve streptokokal toksik şok sendromu (TSS) ile ortak özelliklere sahiptir (34). Ateş ve şok, her iki sendromun da baskın özellikleridir. Hem stafilokokal hem de streptokokal TSS' u döküntü ile ortaya çıkabilirken, pürülan konjonktivit TSS' de daha sık görülür (50). Gastrointestinal semptomlar, MIS-C' nin baskın özelliklerinden olup stafilokokların neden olduğu TSS de ise hipotansiyonun izlediği aşırı prodromal diyare daha yaygın olarak görülmektedir (52). Kardiyak disfonksiyon, MIS-C' nin önemli bir özelliğidir, ancak TSS de ise kardiyak tutulum görülmemektedir (52). Baş ağrısı ve solunum semptomlarının görülme olasılığı MIS-C' de TSS' ye göre daha olasıdır (52).

Menenjitte selülite kadar birçok bakteriyel enfeksiyon, MIS-C' nin bazı özellikleriyle ortaya çıkabilir, ancak bu enfeksiyonların çoğunun MIS-C' yi karakterize eden çoklu sistem tutulumundan ziyade bir organ veya organ sisteminin tutulumu ile ortaya çıkması muhtemeldir. Ateş, döküntü ve şok ile ortaya çıkan şiddetli sistemik bakteriyel enfeksiyonlar, leptospirosis ve riketsiya hastalığı da dahil olmak üzere ayırıcı tanıda düşünülmelidir (53). Bu nedenle, hasta değerlendirilirken maruziyetler ve coğrafi ortam dikkate alınmalıdır. MIS-C endişesi ile başvuran hastalarda bu hastalıkların riskini değerlendirmek için su kaynaklarına, hayvanlara, kenelere ve sivrisineklere maruziyet belirlenmelidir.

MIS-C ile ilişkili döküntü “polimorfiktir” (54). Bu nedenle ateş, döküntü ve mukokutanöz özellikler ile başvuran hastalarda diğer hastalıklar düşünülmelidir. Stafilokokal haşlanmış deri sendromu, kızıl hastalığı ve diğer A Grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonları dahil olmak üzere diğer stafilokok ve streptokok sendromları ayırt edici özelliklere sahiptir. Stafilokokal haşlanmış deri sendromu ve diğer stafilokokal eksfoliyatif toksin sendromları, akut fazları sırasında deskuamasyon ile Nikolsky'nin ayırt

edici işaretini gösterebilir. Kızıl ile ilişkili döküntü tipik olarak Pastia işaretiyle birlikte papüler eritrodermaldır (“zımpara kağıdı döküntüsü”). MIS-C ve Kawasaki hastalığında da görüldüğü gibi streptokok enfeksiyonları çilek dilini gösterebilirken, dudaklar genellikle normaldir , orofarenks ve tonsillerde eksüda ve palatal peteşi görülebilir.

Yaygın viral enfeksiyonlar, MIS-C' nin bazı özelliklerini taklit etse de tam bir uyum bulmak nadirdir. Ateş, hem viral enfeksiyonların hem de MIS-C' nin ortak bir belirtisidir. Ekzantemler, örneğin enterovirüs, adenovirüs, parvovirüs, kızamıkta ve ayrıca MIS-C/A'da sıklıkla gözlenir. Kızamık, adenovirüs, hantavirüs ve kızamıkçıkta konjonktival enfeksiyon görülebilir (55). MIS-C' li hastaların çoğunda bulunan gastrointestinal semptomlar, aynı zamanda adenovirüs, enterovirüs, rotavirüs ve Norwalk virüsü ile de ilişkilidir. Ancak MIS-C' deki karın ağrısının şiddeti akut apandisit benzer şiddettedir (33). Ayrıca, MIS-C de olduğu gibi bazı viral enfeksiyonlar, çoklu sistem organ tutulumuna yol açabilir. Merkezi sinir sistemini, karaciğeri, akciğerleri ve kalbi tutabilen Epstein-Barr virüsü (EBV) bu özellikleri ile dikkat çekicidir. EBV ve diğer virüsler, MIS-C' de gözlenene benzer hiperinflamasyonlu hemofagositik lenfositosis gibi durumlarda da tetikleyici faktör olabilir (56).

Çoğu MIS-C vakasında kardiyak disfonksiyon bildirilmiştir (32,57). Kalp yetmezliğine yol açan miyokardit; parvovirus, adenovirus, HIV, influenza, echovirus, koksakivirus, EBV ve CMV dahil olmak üzere birçok virüsle ilişkili olabilir (58). MIS-C hariç diğer virüslerde, kardiyak miyositlere yönelik doğrudan viral toksisite patolojik sürecin bir parçasıdır. MIS-C ile ilişkili kardiyak disfonksiyonun, vakaların çoğunda normal fonksiyona dönüşle birlikte geçici olması farklı bir toksisite mekanizmasının olma olasılığını düşündürmektedir (33).

2.2.5 MIS-C Kawasaki Hastalığı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Arasındaki Farklar

Şiddetli COVID-19, ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu) ve KH (Kawasaki hastalığı) ile karşılaştırıldığında MIS-C' de immün fenotipleme, hastalık mekanizmaları için hipotezlerin oluşturulmasına yardımcı olmuştur. Bunlardan biri hiperinflamasyona yol açan anormal bir interferon yanıtıdır (59). Şiddetli COVID-19'un sitokin profilleri MIS-C ile karşılaştırıldığında, her iki gruptaki hastalarda yüksek IFN- γ saptanmıştır (60). Bu çalışmalarda IL-10 ve TNF- α düzeylerinin toplamı, şiddetli COVID-19 hastalarına

kıyasla MIS-C' de arttığı görülmüştür (60). IL-10' da ki bu belirgin yükselme, IL-1, IL-2 ve IL-6' da hafif yükselmeler ile karakterize edilen KH' da ki sitokin profillerinden farklıdır. MIS-C' de IFN- γ artarken, KH daha şiddetli bir IL-1 yanıtı ile karakterizedir (61). Ayrıca, IL-17A KH' da yüksek olarak saptanmışken, MIS-C' de inflamasyonu tetikliyor gibi görünmemiştir (62).

MIS-C hastalarının çoğunda pozitif anti-S IgG olup şiddetli COVID-19' dan sağ kurtulan yetişkin bireylerle karşılaştırılabilir, bu durum MIS-C' nin güçlü bir bağışıklık tepkisi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (63). Bu gözlem doğrultusunda ve şiddetli COVID-19' un aksine, MIS-C, sırasında düşük ve hatta negatif viral yüklerin yanı sıra düşük veya negatif anti-S IgM ile karakterize olması post-enfeksiyöz olduğu görüşünü desteklemektedir (64). İmmünomodülasyona mükemmel yanıt ayrıca MIS-C' nin doğrudan virüs etkisinden ziyade enfeksiyon sonrası immün düzensizlikle ortaya çıktığını göstermektedir.

Anti-S IgG nötralize edici aktivitenin, MIS-C hastalarında, COVID-19 ARDS' si olan yetişkin hastalara ve nekahat dönemindeki plazma donörlerine kıyasla daha düşük olduğu, ancak COVID-19' lu diğer çocuklarda arttığı görülmüştür. Bu bulgular, MIS-C' de görülen immün yanıtta anormal bir nötralize edici aktivite olduğunu göstermektedir (63,65).

MIS-C hastalarındaki lenfopeninin, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin ve NK hücrelerinin sayısının azalmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (66). MIS-C hastalarının immünoprofillenmesi, belirgin T hücre aktivasyonu ve çarpık T hücre alt grupları varlığını ortaya çıkarmıştır (62). MIS-C hastalarından alınan nötrofiller, yüksek aktivasyon belirteçleri ekspresyonu göstermiş ve bu, yüksek IL-8 seviyeleri ile desteklenmiştir. T hücreleri MIS-C' de daha aktif gibi görünse de, monositler, dendritik hücreler ve B hücreleri gibi antijen sunan hücreler, daha düşük aktivasyon belirteçlerine sahiptir, bu da antijen sunumunda olası bir eksikliği düşündürmüştür (67).

MIS-C hastalarında saptanabilen çeşitli elementler, daha yüksek çözünür kompleman bileşenleri C5b-9' a eğilimi de dahil olmak üzere bir endotel disfonksiyonu ve mikroanjyopatiyi düşündürmüştür (60). Bu bulgu, kan yaymalarında daha yüksek sitokin seviyeleri ve daha yüksek şistosit ve çapak hücresi sıklığı ile koreledir. Bu bulgu,

COVID-19’ da ARDS hastalarında olduğu gibi endotelial disfonksiyonun inflamasyonun sürmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

MIS-C için ortaya çıkan kanıtlar, MIS-C hastalarının ana özelliklerine göre farklı kümeler ayrılabilirliğini düşündürmektedir (68). MIS-C geliştiren çocukların ilk raporlarından bu yana, iyi bilinen çocukluk çağı hastalığı KH' nin bazı klasik semptomlarıyla da ortaya çıktığı açık. MIS-C KH göre daha ileri yaş, kardiyak ve gastrointestinal sistemler dahil olmak üzere daha fazla organ sisteminin tutulumu ve daha fazla şok, ve miyokarditin eşlik ettiği yüksek kardiyak biyobelirteçler ile karakterize olduğunu göstermiştir(Tablo 4) (69,70).

Tablo 4: MIS-C ve Kawasaki hastalığı karşılaştırılması.

	MIS-C	KH
Yaş(Ortalama)	8.5 yıl	3 yıl
Ateş	+++	+++
Döküntü	++	+++
Konjonktivit	++	++
Oromukozal değişiklik	++	++
Ekstremitte değişikliği	+/-	+
Servikal lenfadenopati	+/-	+
Koroner dilatasyon	+	++
Kalp fonksiyon bozukluğu	++	-
Gastrointestinal semptomlar	+++	+
Şok ve/veya hipotansiyon	++	+/-
Ölüm	%2	%0.17

MIS-C: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom KH: Kawasaki Hastalığı

MIS-C' ye yatkınlık yaratan altta yatan bir tıbbi durum olabilir. Sadece bir günlük ateşle başvuran ve MIS-C için mevcut vaka tanımlarını karşılayabilen çocuklar, 5 günlük ateş gerektiren tam KH kriterlerini hiçbir zaman karşılamayabilir. Minör laboratuvar kriterlerini içeren eksik KH formları tanı durumunu daha da karmaşık hale getirmiştir (33). Ancak artan kanıtlar MIS-C' nin ayrıca daha yüksek C reaktif protein ve diğer inflamatuvar belirteçler (ferritin ve d-dimer) dahil olmak üzere laboratuvar anormalliklerinde ayırt edici farklılıklara sahip olduğunu göstermektedir. Hastalarda anemi, lenfopeni ve trombositopeni varlığının daha sık olduğu görülmüştür (33,68,71).

KH hastalarında tipik olarak iskemi ve kardiyomiyosit nekrozu olmaksızın miyokardiyal ödem saptanmıştır (33,69). Bu nedenle, KH' daki troponin seviyeleri çok yüksek değildir. Aksine, MIS-C' nin kardiyak tutulumunda sıklıkla yüksek troponin, beyin natriüretik peptit (BNP) ve N Terminal-pro BNP (NT-pro-BNP) seviyeleri eşlik eder (57). MIS-C hastalarında ayrıca sıklıkla miyokarditle uyumlu elektrokardiyogram değişiklikleri olduğu görülmüştür (57). Şok ile başvuran KH hastalarının sıklığı %5 civarındadır (69). Bu karşılık MIS-C hastalarının %80' inden fazlasının yoğun bakıma ihtiyaç duyduğu, şok gelişiminin daha sık olduğu, solunum desteği ihtiyacı ve vazopresör ilaç ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür (31). MIS-C vakalarında, KH' nın bir özelliği olan koroner arter genişlemesi de ortaya çıkabilmektedir. (33). Uzun vadeli sonuçlar henüz mevcut olmadığından, MIS-C hastalarında uzun vadeli koroner sekel riskinin olup olmadığı açık değildir. Ancak miyokardit gelişen hastaların çoğunun, kontrollerinde eski sağlığına kavuştukları bildirilmiştir (35).

2.2.6 Kawasaki Hastalığı ve Kawasaki Benzeri Hastalık

Amerikan Kalp Derneği'nin belirlediği Kawasaki hastalığı tanı kriterleri şu şekildedir: Hastaların en az beş gün boyunca 38° C ve üzerinde ateşi mevcuttur. Ateş tedavi edilmezse 11 güne kadar sürebilir. Ateşe aşağıdaki beş belirtiden en az dördü eşlik eder:

1. Gövde ve ekstremitelerde döküntü olması,
2. Hastalık başladığında avuç içi ve ayak tabanlarında kızarıklık ve şişlik oluşması. El ve ayak parmaklarında deride soyulma ikinci ve üçüncü haftalarda ortaya çıkar,
3. Işığa duyarlı olabilen kanlı gözler,
4. Boyunda şişmiş lenf bezleri genellikle tek taraftadır ve 1,5 santimetreden fazladır. Bazen boyun sertleşir,
5. Ağız, dudaklar ve boğazda tahriş ve iltihaplanma. "Çilek" dili - dil, genişlemiş tat tomurcukları ile engebeli ve kırmızıdır (72).

Amerikan Hastalık Korunma ve Önleme Merkezi (CDC) KH hastalığını, 5 gün veya daha uzun süreli ateşi olan veya ateşin beşinci gününden önce intravenöz

immünoglobulin veriliş tarihine kadar ateşi olan bir hastada aşağıdaki 5 klinik belirtiden en az 4 tane kriterin karşılanması olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler:

1. Döküntü olması.
2. Servikal lenfadenopati (çapı en az 1,5 cm)
3. Bilateral konjonktival hemoraji veya hassasiyet.
4. Oral mukozal değişiklikler
5. Periferik ekstremitte değişiklikleri.

Hastalığı yukarıdaki KH vaka tanımına uymayan ancak ateşi ve koroner arter anormallikleri olan hastalar 'Atipik veya Eksik KH' olarak sınıflandırılır (73).

CDC ve Amerikan Kalp Derneği KH kriterlerini karşılayan veya birkaç kriterini karşılayan hastalar ek olarak aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını içeriyorsa hastaları 'KH benzeri hastalık' olarak tanımlanmaktadır. Bu ek kriterler:

- 21 yaşın altında ateş, laboratuvar çoklu sistem iki veya daha fazla organ tutulumu (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik)
- İnflamasyon kanıtı ve hastaneye yatmayı gerektiren klinik olarak ciddi hastalık kanıtı
- Alternatif makul teşhis yokluğu
- COVID-19 için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitifliği
- Seroloji veya antijen testi ile mevcut veya yeni SARS-CoV-2 (COVID-19) enfeksiyonu için pozitif; veya semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19'a maruz kalmadır.

COVID-19 pandemisinin insidansı ile KH semptomları gösteren çocukların sayısı önemli ölçüde arttı. Verdoni ve ark. bir İtalyan eyaletinde aylık KH insidansının 30 kat arttığını göstermişlerdir (54). Epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra vücudun yeni koronavirüse karşı önemli inflamatuvar yanıtı, COVID-19'un bağışıklık sistemi için bir tetikleyici ve KH'ları için bir etiyoloji olduğu düşünülüyor. Bir derleme 25 makalenin bulgularını bir araya getirmiş, COVID-19 pandemisi döneminde KH benzeri sendromlu hastaların özelliklerini derlemiştir (74). Ortaya çıkan fenotipler, tipik veya atipik Kawasaki hastalığı, Kawasaki şok sendromu, toksik şok sendromu ve makrofaj

aktivasyon sendromu, hemofagositik lenfositosisin bir kombinasyonudur. Hastaların çoğunda, COVID-19 test pozitifliği saptanmıştır. Bu veriler arasında, KH benzeri sendromun, pozitif seroloji testleri ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bulguyu haklı çıkarmak için, PCR' nin seroloji testlerine göre daha kısa sürede negatifleştiği gösterilebilir (75).

Kawasaki hastalığının klinik bulguları KH benzeri sendroma çok benzese de, KH benzeri sendromlu hastaların ileri yaşları okul çağındaki çocukların ve ergenlerin virüse karşı daha fazla maruz kalması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca gastrointestinal semptomlar, lenfopeni, trombositopeni ve hipertrigliseridemi, KH benzeri sendromda KH' ye göre daha yaygındır. KH benzeri sendromlu hastalar, KH hastalarına kıyasla daha yüksek komplikasyon riski altındadır (Tablo 5). Ayrıca, bu yeni hastalarda inflamatuvar faktörlerde daha belirgin değişiklikler olmuştur ve bunun, KH' nin kendisinden ziyade birincil SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (76,77).

Tablo 5: Kawasaki hastalığı ve kawasaki benzeri hastalık arasındaki farklar.

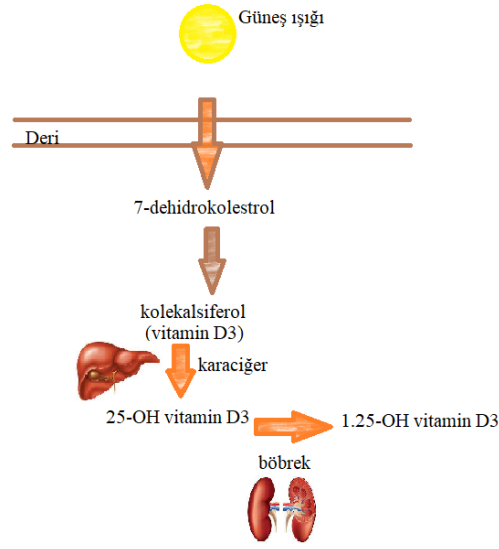
	Kawasaki Hastalığı	Kawasaki Benzeri Hastalık	Kawasaki Hastalığı ve Kawasaki Benzeri Hastalıkta ortak özellikler
Klinik Bulgu	Bebeklerde ve küçük çocuklarda daha sık görülür	Ergen ve daha büyük çocuklarda daha yaygındır. Gastrointestinal semptom ve kalp yetmezliği daha sıktır	Uzamış ateş, Çatlamış dudak, Eksüdatif olmayan konjonktivit ve Hipotasniyon
Laboratuvar Bulgu	Yüksek ferritin düşük olasıkla ortaya çıkar.	Trombositopeni, Lenfopeni Hipertrigliseridemi Yüksek ferritin oranları	Nötrofili Yüksek CRP
Sonuç	Daha iyi prognoz ve düşük oranda yoğun bakım ihtiyacı. Düşük oranda koroner arter hastalıkları ve kalp yetmezliği	Kötü prognoz,yüksek oranda yoğun bakım ihtiyacı. Hızlı ilerleyen semptomlar. Yüksek oranda ventriküler disfonksiyona , koroner arter hastalıkları ve perikardiyal efüzyon	

2.3 D Vitamini ve MIS-C İlişkisi

2.3.1 D Vitaminini Yapısı ve Diğer Steroid Hormonlarla Benzerliği

Adının “vitamin” olmasına rağmen, aslında D vitamini, UV-B' ye maruz kalma sonucu ciltte üretilen, yağda çözünen bir steroid ön hormondur (6,78). Hormonlar, sentezlenen ve kan dolaşımına salgılanan kimyasal sinyaller olarak tanımlanır. Genellikle düzenleyici bir şekilde uzak dokular üzerinde hareket ederler. Genellikle çözünür proteinlerin bağlanmasıyla ilişkilidir (79). Steroid hormon yapıdaki hormonlar; Cinsiyet steroidleri (östrojenler, progesteron, androjenler), mineralokortikoidler, glukokortikoidler, 25-OH vitamin D ve metabolitleridir (80).

D3 vitamini (kolekalsiferol) güneşten gelen UV-B radyasyonu altında deride sentezlenir, D3 vitamini' nin diğer kaynakları da hayvansal gıdalar ve D3 vitamini takviyeleridir. D2 vitamini (ergokalsiferol) kaynakları ise sadece bitkisel gıdalar ve D2 vitamini takviyeleridir. Her ikisi de başlangıçta karaciğerde CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4 tarafından hidroksillenir, bu da dolaşımdaki inaktif form 25-hidroksivitamin D [25(OH)D, kalsidiol] ile sonuçlanır. Bu form daha sonra böbrekte 1α -hidroksilaz enzimi [1α (OH)ase, CYP27B1] tarafından D vitamininin aktif formu olan kalsitriole dönüştürülür (81). Bağışıklık hücreleri de, 25(OH)D3' ü yerel olarak aktif formu-1,25(OH)2D3' e dönüştürebilir (Şekil 2) (78). 1,25(OH)2D3 (1,25-dihidroksivitamin D3, kalsitriol) dolaşımdaki bir hormon gibi davranır ve hedef hücrelerin D vitamini reseptörünün (VDR) en güçlü doğal ligandıdır. Ayrıca 1,25(OH)2D3, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler) ve ayrıca T lenfositler ve B lenfositler dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerini hedefleyen bir immünomodülatör olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, 1,25(OH)2D3, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerinin modülatörü olarak karakterize edilmiştir (82).



Şekil 2: 25-OH vitamin D metabolizması.

2.3.2 Çocuklarda D Vitamini ve Enfeksiyonlar

Düşük serum 25-OH vitamin D düzeyinin neonatal pnömoni ile önemli ölçüde ilişkili olabileceğini göstermiştir. Pnömoniye yenidoğanlarda D vitamini seviyesinin mekanik ventilasyon ihtiyacını ve hastanede kalış süresini etkileyebileceğini öngörmüştür (83). 1-5 yaş arası çocuklar arasında yürütülen randomize bir klinik çalışmada, katılımcılar 2.000 IU/g oral D vitamini takviyesi (yüksek doz grubu) veya 400 IU/g (standart doz grubu) almak üzere randomize edilmiştir. Kış döneminde en az 4 ayın sonunda iki grup arasında laboratuvarca doğrulanmış üst solunum yolu enfeksiyonları sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (84). Jolliffe ve ark. çocuklarda ve yetişkinlerde solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik D vitamini desteği ile ilgili randomize klinik çalışmalardan elde edilen verilerin güncellenmiş bir meta analiz çalışmasında, D vitamini desteğinin genel bir koruyucu etkisi olduğu ve istatistiksel olarak orta düzeyde bir anlam ifade ettiğini bildirmiş ve standart dozların 12 aya kadar günlük 400 ile 1000 ünite uygulanmasının en etkili yöntem olduğunu göstermiştir (85). Forno ve ark. randomize, çift kör, plasebo kontrollü 6 - 16 yaş arasında düşük doz inhale kortikosteroid alan astımlı yüksek riskli çocuklarda D vitamini takviyesinin bir klinik çalışmasında hastaların serum 25-OH vitamin D düzeyleri <30 ng/mL bulunmuş olup, plasebo ile karşılaştırıldığında, D vitamini takviyesinin, ilk viral

kaynaklı şiddetli alevlenmeye kadar geçen süreyi önemli ölçüde iyileştirmediği görülmüştür (86).

2.3.3 Çocuklarda D Vitamini ile SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Arasındaki İlişki

Pandeminin başlangıcından bu yana, D vitamininin SARS-CoV-2 enfeksiyonları üzerindeki etkisine dair doğrudan kanıt olmamasına rağmen, D vitamini takviyesinin COVID-19 için güvenli, ucuz ve kolayca elde edilebilen değiştirilebilir bir müdahale olabileceği öne sürülmüştür (87). Daha sonra, yetişkinlerle ilgili olarak, serum 25-OH vitamin D düzeylerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemede ve yalnızca COVID-19 ölüm oranlarını değil, aynı zamanda COVID-19 hastalık şiddetini doğrusal olarak tahmin etmede değerli olabileceğini öne süren bir kanıt yayınlanmıştır (88). Ancak 25-OH vitamin D düzeyleri ile COVID-19 şiddeti ve mortalitesi arasındaki ilişkiye dair yeterli kanıt sağlanmamıştır (89). Ilie ve ark. yaptığı çalışmada, yetişkinlerde 25-OH vitamin D seviyeleri ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilse de mutlak bir nedensellik bulunmadı. Araştırmacılar 20 Avrupa ülkesinde ortalama 25-OH vitamin D düzeyleriyle COVID-19' un neden olduğu morbidite ve mortalite arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmıştır. Belirli bir ülkede daha yüksek 25-OH vitamin D seviyelerinin, yalnızca COVID-19 tanısı konan daha düşük vaka sayısıyla değil, aynı zamanda o ülkedeki milyon nüfus başına daha düşük ölüm oranıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Ek olarak, düşük 25-OH vitamin D düzeylerinin, hastanede yatan hastalarda COVID-19' un seyrinin daha kötü ilerlemesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (91). Yetişkinlerde D vitamini ve SARS-CoV-2 arasındaki ilişkinin tam mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır.

2.3.4 Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) ve Vitamin D

MIS-C gelişimi için riskli sayılan gruplar aynı zamanda 25-OH vitamin D düzeyi normal sınırın altında olan çocukları kapsar. Bunlar Afro-Amerikan, Afro-Karayip kökenli çocuklar ve obez çocuklardır (92-94).

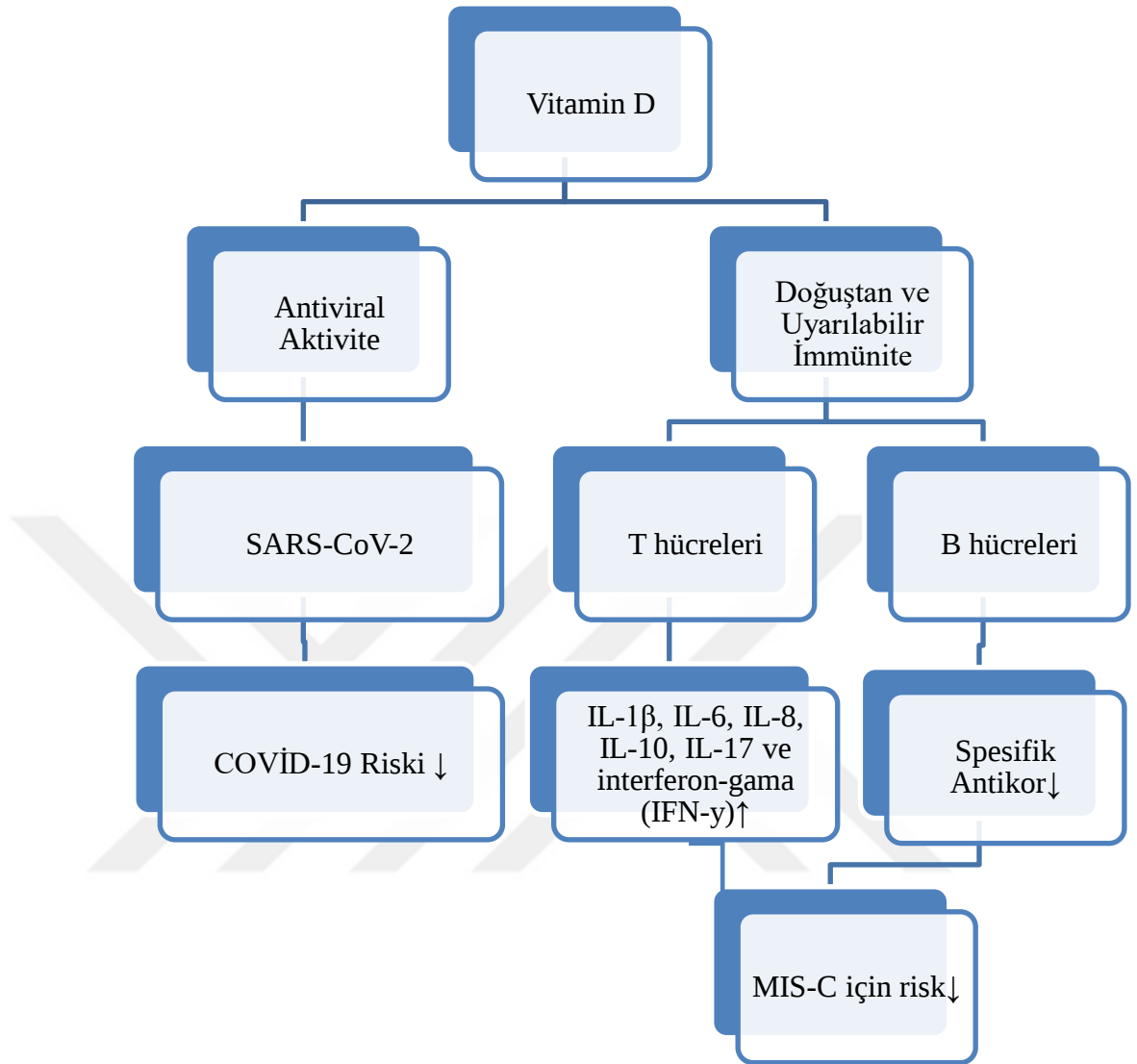
Erişkinlerde, geriye dönük çalışmalar, D vitamini durumu ile COVID-19 şiddeti ve mortalitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (95). COVID-19' daki D vitamini eksikliğinin bir sebep mi yoksa bir sonuç mu olduğunu mevcut kanıtlara dayanarak kestirmek hala zordur. D vitamininin IL-6 üzerinde immünomodülatör aktiviteye sahip olduğu ve anti-IL-6 ajanlarının COVID-19 seyrinde zaten faydalı bir rol oynadığı

gösterildiğinden, D vitamini takviyesi uygulamasının COVID-19 için faydalı olabileceği tahmin edilmektedir (96). Bugüne kadar D vitamini ve MIS-C arasındaki ilişkiyi ele alan çok az sayıda yayınlanmış araştırma bulunmaktadır.

Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunda D vitamininin olası rolü, öncelikle antiviral aktiviteleri ile açıklanabilir. D vitamininin antiviral özellikleri, çok çeşitli viral türlerde ve farklı ortamlarda başarıyla test edilmiştir. Çocuklarda influenza enfeksiyonuna karşı D vitamini potansi araştırılmıştır (97). D vitamininin, ciddi kritik hastalarda sitokin seviyelerini ve mortaliteyi etkin bir şekilde azalttığı görülmüştür (88). Ayrıca D vitamininin, rinovirüs ve RSV ile indüklenen interferonları ve interferon ile uyarılan gen mRNA ekspresyonunu ve protein üretimini önemli ölçüde arttırdığı, rinovirüs replikasyonunu ve salınımını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (98). Şimdiye kadar D vitamininin SARS-CoV2'ye karşı spesifik bir antiviral rolü belirlenmemiş olsa da, yaygın koenfeksiyonlarla ilişkili Rinovirüs/Enterovirüs (%6.9), RSV (%5.2) ve SARS-CoV-2 dışı Koronavirüs' lere karşı antiviral etkisinin fayda sağlayacağı düşünülmüştür. Yakın zamanda COVID-19' daki koenfeksiyon oranının %20.5'e ulaştığı bildirilmiştir (99).

2.3.5 D vitamininin antiinflatuar etkisi

MIS-C genellikle bir SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 3 ila 4 hafta sonra ortaya çıktığından, konakçıda geçmiş enfeksiyona karşı gelişen bir reaksiyonla oluşan antikor ve/veya immünokompleks aracılı hastalık ile uyumludur (100,101) . Haftalar sonra MIS-C'nin görülmesi D vitamininin antiviral bir rolden ziyade immünomodülatör bir rol oynadığını düşündürür. Ayrıca, MIS-C' nin akut fazında yüksek seviyelerde interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 ve interferon-gama (IFN- γ) gözlenmiştir (67). Diferansiyel T ve B hücre alt grubu ise tam tersine azalmıştır yani lenfopeni oluşmuştur (67). D vitamini, hem doğuştan gelen bağışıklığı hem de adaptif bağışıklığı modüle eder ve ayrıca anti-inflatuar sitokinlerin (IL-10), Th2 sitokinlerin (IL-4 ve IL-5) konsantrasyonlarını artırarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili komplikasyonları potansiyel olarak önleyebilir veya azaltabilir(Şekil 3) (102).



Şekil 3: COVID-19 ve MIS-C hastalarında D vitaminin potansiyel etkileri (6).

D vitamini eksikliğinin MIS-C' ye katkıda bulunup bulunmadığı veya bunun bir sonucu olup olmadığı bilinmemektedir. Sistemik inflamasyon, dolaşımdaki 25-OH vitamin D düzeylerini düşürür ve bu mekanizma, COVID-19 dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıklarda hastalarda gözlenen 25-OH vitamin D eksikliğine katkıda bulunur (103).

D vitamini birçok immünomodülatör etkiye sahiptir ve özellikle artmış inflamasyon ve sitokin fırtınası ile ilişkili olan COVID-19 gibi enfeksiyonlarda immünomodülatör hücrelerde tüketilir. Bu nedenle, azalan plazma 25-OH vitamin D düzeylerinin, predispozan bir faktörden ziyade şiddetli COVID-19' da immünomodülatör hücreler tarafından vitamin kullanımının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (104).

Sonuç olarak, mevcut veriler 25-OH vitamin D eksikliğinin ağır COVID-19 hastalığı için bir risk faktörü olduğunu kanıtlamamaktadır. Bu belirtecin rolünü diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.6 MIS-C'de Belirteç Olarak D Vitamini

Hastalık ne kadar şiddetli olursa, inflamatuvar süreç o kadar büyük olur ve daha sonra anti-inflamatuvar rolü olan D vitaminine (aktif form) ihtiyaç o kadar artar. Bu nedenle, immünomodülasyona dahil olan hücrelerde D vitamini tüketimi artar, bu da serumda 25-OH vitamin D düzeyinin azalmasına (inaktif form) neden olur. Bu bakış açısıyla, ağır hastalıkta düşük serum 25-OH vitamin D düzeyi, predispozan bir faktör olmaktan çok şiddetli hastalığın bir sonucu olabilir. Hastalık sürecinde yer alan inflamatuvar reaksiyonlar 25-OH vitamin D'yi azaltacaktır, bu da düşük 25-OH vitamin D düzeylerinin neden çok çeşitli hastalıklarda rapor edildiğini açıklayacaktır (105). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, tedavi yanıtlarını gösteren yedi sitokine (CD45RO, CD27, CXCR5, CD57, IL6, IL17A, CXCL10) ait profillerinin, tedavi gören MIS-C hastalarını izlemek için yararlı belirteçler olabileceğini göstermiştir (62). Bu sitokinlerin birçoğu D vitamini desteği ile azaltılabilir (102). 25-OH vitamin D düzeyinin COVID-19 ve MIS-C'nin şiddeti için bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı klinik uygulamada henüz gösterilmemiştir. Hastalığın ilerlemesi sırasında seri ölçümler klinik uygulamada faydalı olabilir. Ek olarak, 25-OH vitamin D düzeylerinin diğer inflamatuvar belirteçler (CRP, sedimentasyon) ve inflamatuvar sitokinler (IL-6) ile ilişkisi, klinisyenlerin MIS-C hastalığını yönetmesine yardımcı olacaktır.

2.3.7 MIS-C'de D Vitamini Desteği

Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunda D vitamini takviyesinin kökeni, D vitamininin influenza virüslerine bağlı enfeksiyonlar üzerindeki etkisine dayanmaktadır. 6-15 yaş arası çocuklarda 1200 IU/gün D vitamini takviyesinin mevsimsel influenza A insidansında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak influenza B enfeksiyonunda bu azalma görölmemiştir (97). Sonuç olarak, virüsün tipine bağlı olarak D vitamini takviyesinin etkisi farklılık gösterebilmektedir. H1N1 salgını sırasında, D vitamini takviyesinin, tedavinin ilk ayındaki faydaya rağmen genel influenza A insidansını düşürmediği görölümüştür (106). D vitamini ve MIS-C arasındaki ilişki aynı zamanda besin takviyesinin de önemini kanıtlamaktadır. D vitamini durumunun belirlenmesinin ardından düşük 25-OH vitamin D seviyelerinin düzeltilmesi önerilmiştir (107,108). Bu amaçla, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tespit edilir edilmez başlangıç 25-OH vitamin D seviyesinin ölçölmesi faydalıdır. Daha sonra, ardışık ölçümler yapılarak diğer inflamatuvar indeksler ve hastalığın ilerleyişi ile ilişkisi gözlenebilir. MIS-C sırasında karaciğer fonksiyonundaki bozukluk, bu D vitaminin 25 hidroksilasyonunun bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle, D3 vitamini yerine tedavide doğrudan 25-OH vitamin D'nin kullanılması, D vitamini düzeyinde hızlı bir iyileşme sağlayabilir. 25-OH vitamin D' nin bağışıklık sistemi hücrelerine sağlanması, özellikle düşük 25-OH vitamin D düzeyi olan çocuklarda MIS-C' nin şiddetini azaltmaya katkıda bulunabilir. D vitamini takviyesinin uygulanmasının, MIS-C' nin şiddetiyle ilişkili olup olmadığının gösterilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik uygulamada, MIS-C' li veya yüksek risk altında olan çocukların erken teşhisi için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. D vitamini seviyeleri uygun bir aday olabilir. Ek olarak, bu şiddetli MIS-C formlarında düşük 25-OH vitamin D düzeylerinin düzeltilmesi, muhtemelen MIS-C şiddetini etkileyebilir.

D vitamininin MIS-C' deki rolünü doğrulamak için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastaların sistemik tutulumları ile 25-OH vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Tarih

Bu araştırma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 01.10.2020-01.04.2022 tarihleri arasında yürütüldü.

3.3. Araştırmanın Evreni

Bu araştırmanın evreni Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran hastalardan 01.10.2020-01.04.2022 tarihleri arasında MIS-C tanısı almış 1ay-18yaş arasındaki hastalardır.

3.4. Çalışma Grubu

Bu araştırmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran MIS-C tanısı almış olan 1 ay-18 yaş arasındaki hastalardan serum 25-OH vitamin D düzeyi elektronik arşiv sisteminde olan hastalar dahil edildi. Hastaların MIS-C tanımlaması Amerikan Pediatri Akademisi ,DSÖ ve CDC kılavuzuna göre yapıldı (109). Dışlama kriterleri; 1ay altı ve 18 yaş üstü hastalar, serum 25-OH vitamin D düzeyi çalışılmamış hastalar, MIS-C tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan hastalar, kronik hastalığı (astım, diyabet, tüberküloz, juvenil idiopatik artrit, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik ve onkolojik hastalıklar, immünsupresif tedavi alan hastalar) olan ya da sürekli ilaç kullanan hastalar, son 3 ay içinde D vitamini tedavisi almakta olan hastalar olarak belirlendi.

Ekokardiyografi bulguları kardiyak fonksiyon, koroner arter anormallikleri, kardiyak kapak yetersizliği ve perikardiyal efüzyonu içermektedir. Standart ekokardiyografik parametreler, iki yöntemle (Simpson çift kanatlı ve M-mod yöntemleri) değerlendirilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF); spektral Doppler mitral içeri akış pik hızları; TDI ile değerlendirilen erken diyastolik septal ve lateral mitral halka tepe hızları; triküspit dairesel düzlem sistolik gezi (TAPSE); ve TDI (TAPSV) ile değerlendirilen yanal triküspit dairesel tepe hızı dahil edilmiştir. Koroner arterler Kawasaki hastalığı için AHA Kılavuzuna göre değerlendirildi (69). Anormallikler Boston Z-skoru sistemi kullanılarak sınıflandırıldı. Koroner arter z-skoru +2.0 ile +2.5 arasında olduğunda hafif koroner dilatasyonu olarak tanımlandı.

MIS-C tanılı hastaların tedavileri Amerikan Romatoloji Derneği ve Erciyes MIS-C kılavuzunda belirlenen kriterlere göre düzenlendi (36-37,110).

3.5. Veri Toplama Tekniği ve Araçları

Araştırmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerine araştırmanın içeriği ve amacı hakkında bilgi verildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı ve sözlü onam alındıktan sonra, MIS-C tanısı almış hastaların bilgilerine hastane elektronik arşiv sisteminden (Nucleus-HBYS) ulaşıldı. Her hasta için ayrı bir veri formu oluşturularak hastaların demografik özellikleri, tanıları, ateş öyküsü ve süresi, yaş, cinsiyet D vitamini düzeyleri, inflamasyon belirteçleri (C-reaktif protein düzeyi, ferritin ,laktat dehidrogenaz), gastrointestinal bulguların varlığı ve özellikleri, kardiyak bulguların varlığı ve özellikleri, uygulanan tedaviler, serum 25-OH vitamin D vitamini düzeyleri, ekokardiyografi bulguları, abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulguları kaydedildi.

RT-PCR testi

COVID-19 şüphesi olan çocuklardan kombine nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örnekleri toplandı ve tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.SARS-CoV-2 immünglobulin (Ig) M ve G'yi saptamak için hızlı bir antikor testi kullanıldı (Nadal COVID-19 IgM/IgG Rapid Test, BioServUK Ltd., UK).

3.6. Serum D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi

Serum D vitamini düzeyi elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemiyle ölçüldü. Hastaların D vitamini düzeyleri >20 ng/ml olması yeterlilik, 12-20 ng/ml arası yetersizlik, <12 ng/ml eksiklik, olarak kabul edildi (111).

3.7. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler Statistical Package for Social Sciences versiyon 26.0 (SPSS IBM, Armonk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) ile analiz edildi. S paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve frekanslar ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve görsel histogramlar ile kontrol edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılmayan sürekli değişkenler ise ortanca ve çeyrekler-arası aralık (IQR=interquartile range) olarak ifade edildi. D vitamini normal dağılmadığı için ikili gruplar arasında karşılaştırılırken Mann-

Whitney U testi kullanıldı. İkiiden fazla grup arasında D vitamini düzeyi karşılaştırılırken Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. 25-OH vitamin D ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

3.8. Etik Kurul Onayı

Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.04.2022 tarihli 2022/4 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.



4.BULGULAR

Bu çalışma multisistemik inflamatuvar sendrom tanısı almış olan 34 hasta ile yapıldı. Olguların %52.9 (n= 18)' u erkek, %47.1 (n= 16)' i ise kız idi. Olguların yaş ortalaması 7.03±3.9 yıl idi. Hastaların klinik, radyolojik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: MIS-C tanılı hastaların klinik, radyolojik ve ekokardiyografik özellikleri.

SEMPATOM	(n; %)
Ateş	34 ; 100
Ateş süresi > 24 saat	3; 8.8
Ateş süresi > 72 saat	31; 91.1
Döküntü	20; 58.8
Konjonktivit	19; 55.9
Çilek dili	18; 52.9
Karın ağrısı	27; 79.4
İshal	9; 26.5
Kusma	10; 29.4
Baş ağrısı	8; 23.5
Bilinç değişikliği	3; 8.8
Abdominal Ultrasonografi Bulguları	(n; %)
İleit	16; 47.1
Batında serbest sıvı	20; 58.8
Mezenterik lenfadenopati	23; 67.6
Transient invajinasyon	2; 5.9
Ekokardiyografi Bulguları	(n; %)
Koroner arter dilatasyonu	19; 55.9
Perikardiyal efüzyon	11; 32.4
Kapak anomalisi	9; 26.5
Sol boşluklarda genişleme	6; 17.6
Miyokardit	5; 14.7
Anevrizma	5; 14.7

MIS-C tanımlı hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: MIS-C hastalarının laboratuvar özellikleri.

Laboratuvar parametresi	Ortalama±SS; IQR; (alt-üst sınırları)
Lökosit (mcL)	13.081±6945; (12.053); (4000-10.000)
Lenfosit (mcL)	1195±1500; (1680); (1.200-4000)
Trombosit (mEq/L)	241.±132; (178.8); (160.000-370.000)
Sodyum (mEq/L)	133.5±3.9; (132.5); (135-145)
Albumin (g/dl)	3.65±0.5; (3.6); (3.5-5.2)
LDH (U/L)	324±117.5; (115); (135-225)
Amilaz (U/L)	43±168.4; (37); (28-100)
Lipaz (U/L)	28.5±179.2; (39); (13-60)
AST(U/L)	72.1±139.1; (27); (5-41)
ALT(U/L)	55.3±95; (36); (5-40)
GGT (U/L)	18±54.1; (13); (5-60)
ALP (IU/mL)	148.5±67.3; (77); (35-130)
Total bilirubin (mg/dL)	0.57±0.8; (0.21); (0.3-1.2)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.32±0.7; (0.13); (0-0.3)
Kreatinin kinaz (U/L)	93.67±91.1; (61); (0-190)
Sedimentasyon (mm/saat)	56.7±24.6; (34); (1-15)
CRP (mg/L)	32.39±62.1; (13.5); (0-5)
Fibrinojen (mg/dl)	493.8±121.8; (166); (200-400)
INR	1.08±0.09; (0.14); (0.8-1.25)
D-dimer (ng/L)	4.41±2.28; (4.72); (0-0.5)
Troponin-T (ng/mL)	0.015±0.017; (0.007); (0-0.014)
CK-MB (pg/mL)	1.81±2.64; (1.14); (1.72-6.22)
Pro-BNP (pg/mL)	4313.3±7657; (2949); (0-125)
D Vitamini (ng/mL)	18.92±13.3; (14); (15-20)

MIS-C tanımlı hastaların tedavi özellikleri Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8: MIS-C tanılı hastaların tedavi özellikleri

TEDAVİ	(n; %)
İnsan immunglobulin	34; 100
Metil prednizolon (2mg/kg)	29; 85.3
Metil prednizolon (20mg/kg)	5; 14.7
Asetil salisilik asit (5mg/kg)	23; 67.6
Asetil salisilik asit (50mg/kg)	11; 32.3
Albümin	13; 38.2
Taze donmuş plazma	24; 70.6
K vitamini	6; 17.6
Dopamin infüzyonu	3; 8.8
Adrenalin infüzyonu	1; 2.9
Düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoksaparin sodyum)	13; 38
ANTİBİYOTERAPİ	(n; %)
Sefuroksim aksetil	25; 73.5
Vankomisin	25; 73.5
Metronidazol	22; 64.7
Meropenem	10; 29.4
Amikasin	6; 17.6
Sulbaktam- ampisilin	2; 5.9

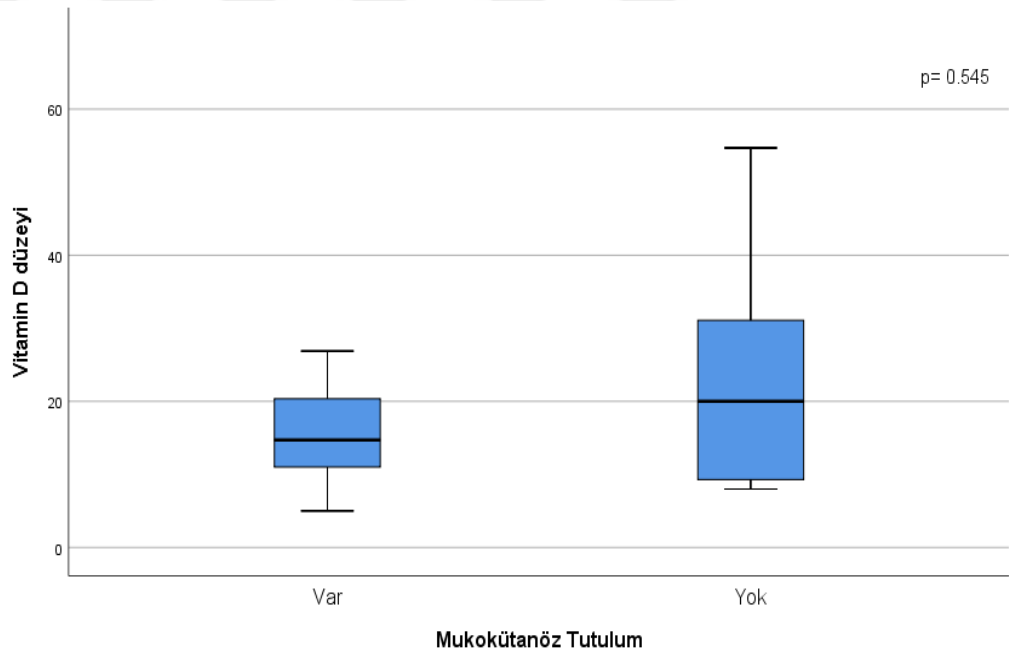
Olguların %82.4 (n= 28)' ünde COVID-19 ile temas öyküsü mevcut olup %11.8 (n= 4)' inde nazal sürüntüde SARS CoV PCR pozitifliği, %35.3 (n= 12)' ünde SARS CoV IgG serolojisi pozitif.

Olguların klinik sınıflaması yapıldığında %82 (n= 28) hafif, %8.8 (n= 3) orta, %8.8 (n=3) ağır MIS-C olarak değerlendirildi.

Olguların sistem, bulgu ve semptomları değerlendirildiğinde; mukokütanöz (%73.5; n=25), kardiyak (%64.7; n=22), mezenterik lenfadenopati (%61.8; n=21), gastrointestinal (%58.8; n=20), ekstremitte ödemi (%32.4; n=11), nörolojik (%23.3; n=8) tutulum olduğu görüldü. Hastaların hepsinde (%100; n=34) ateş semptomu olduğu

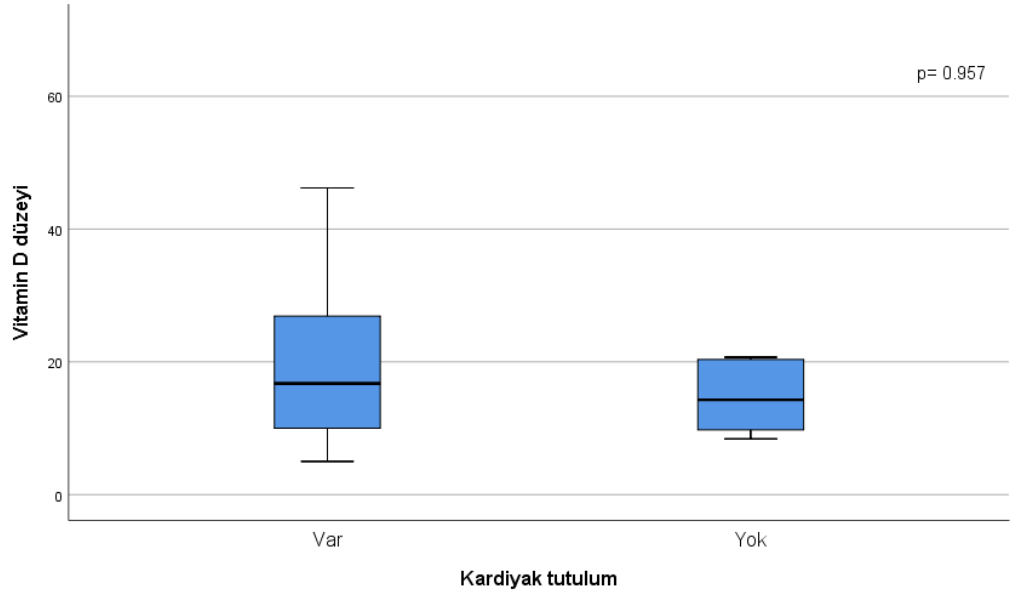
görüldü. Ateş semptomu olan hastaların ateş süresi %91.1’ inde 72 saatten uzun , %8.8 inde 24 saatten uzun sürdüğü saptandı.

Mukokütanöz tutulumu olan olguların dağılımları değerlendirildiğinde konjonktivit (%55.9; n=19), çilek dili (%52.9; n=18) ve döküntü (%58.8; n= 20) saptandı. Olguların 25-OH vitamin D ortalama düzeyleri değerlendirildiğinde mukokütanöz tutulumu olanlarda 15.3 (IQR= 11) ng/mL saptanırken mukokütanöz tutulumu olmayanlarda ise 20 (IQR= 20) ng/mL saptandı. Mukokütanöz tutulumu olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.545$)(Şekil 4).



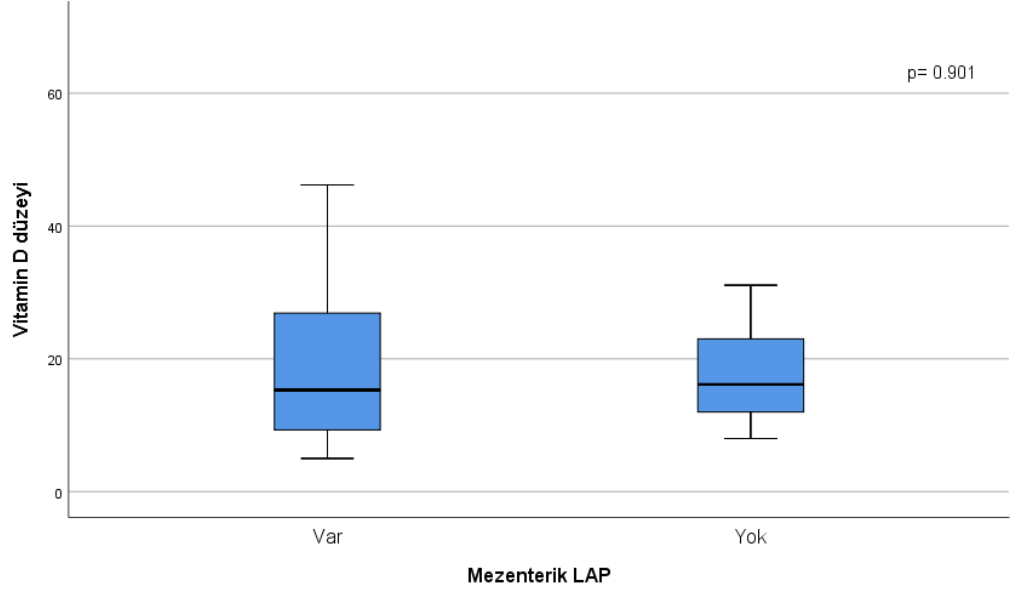
Şekil 4: Mukokütanöz tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Kardiyak tutulumu olan olguların ekokardiyografik değerlendirmesinde %67.6 (n= 23) 'sında en az bir kardiyak patoloji tespit edildi. Olgularda koroner arter dilatasyonu (%55.9; n= 19), perikardiyal efüzyon (%32.4; n= 11), kapak anomalisi (%26.5; n= 9), sol boşluklarda genişleme (%17.6; n=6), miyokardit (%14.7; n= 5), anevrizma (%14.7; n= 5) saptandı. Olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri değerlendirildiğinde kardiyak tutulumu olan olgularda 16.8 ng/mL (IQR= 17) saptanırken, kardiyak tutulumu olmayan olgularda ise 14.27 ng/mL (IQR= 11) olarak bulundu. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.957)(Şekil 5).



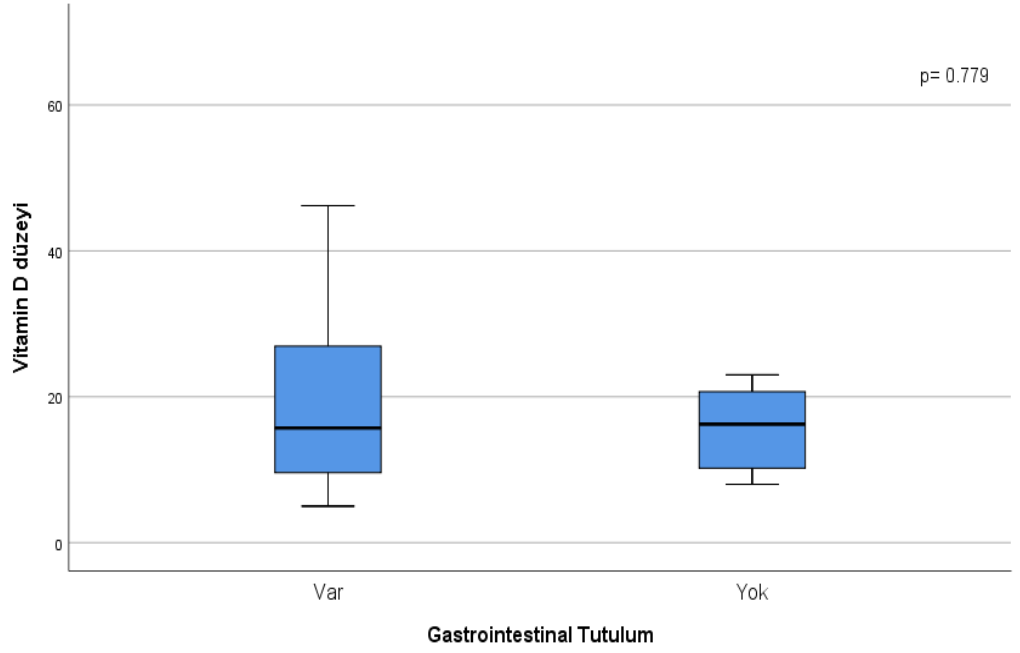
Şekil 5: Kardiyak tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Mezenterik lenfadenopati olan olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyi 15.3 ng/mL (IQR= 23) iken mezenterik lenfadenopati olmayan olgularda ise 16.1 ng/mL (IQR= 12) saptandı. Mezenterik lenfadenopati olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.901$)(Şekil 6).



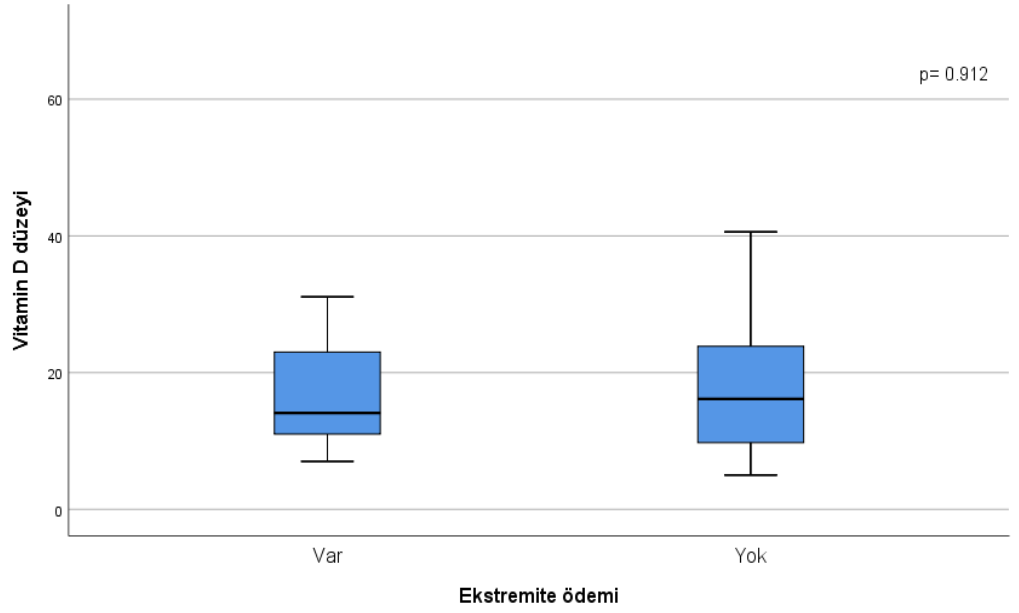
Şekil 6: Mezenterik lenfadenopati varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Olguların gastrointestinal sistem tutulumları değerlendirildiğinde karın ağrısı (%79.4; n= 27), kusma (%29.4; n= 10), ishal (%26.5; n= 9) saptandı. Olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyi değerlendirildiğinde gastrointestinal sistem tutulumu olan olgularda 15.7 ng/mL (IQR= 18) iken gastrointestinal tutulumu olmayanlarda ise 16.3 ng/mL (IQR= 11) saptandı. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.779$) (Şekil 7).



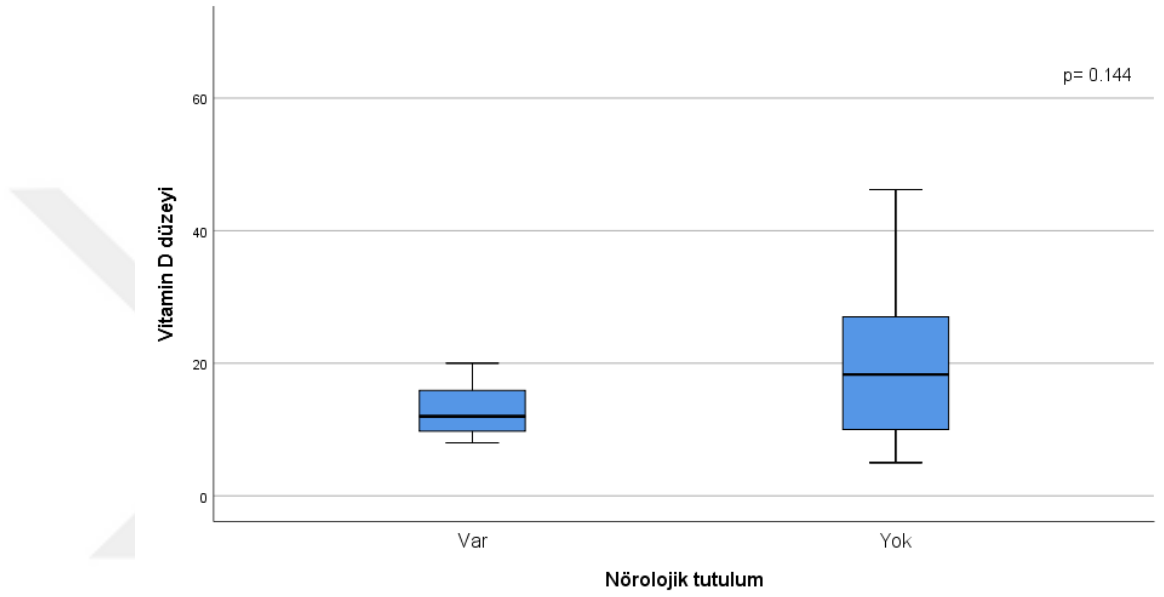
Şekil 7: Gastrointestinal tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Ekstremitte ödemi olan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyi 14.1 ng/mL (IQR= 13) iken ekstremitte ödemi olmayan olgularda ise 16.1 ng/mL (IQR= 18) olarak saptandı. Ekstremitte ödemi olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.912$) (Şekil8).



Şekil 8: Ekstremitte ödemi varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

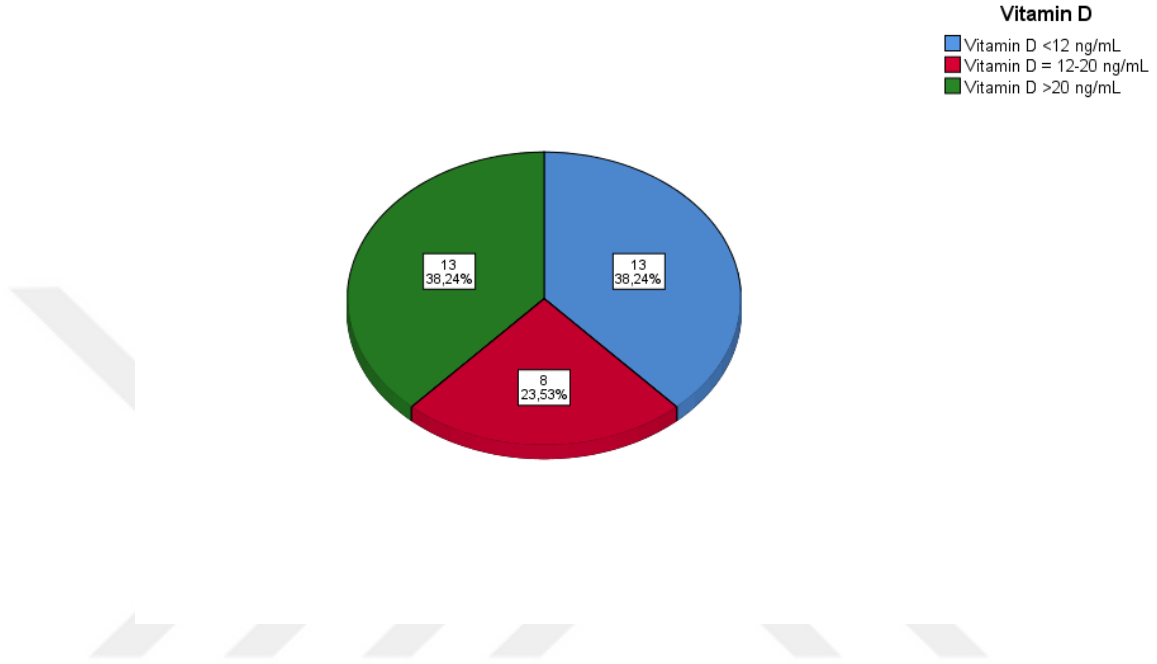
Nörolojik tutulumu olan olgularda baş ağrısı (%23.5; n= 8), bilinç değişikliği (%8.8; n= 3) saptandı. Nörolojik tutulumu olan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri 12 ng/mL (IQR= 8) iken nörolojik tutulumu olmayan olgularda ise 18.3 ng/mL (IQR= 18) saptandı. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.144$)(Şekil 9).



Şekil 9: Nörolojik tutulum varlığına göre ortalama 25-OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması.

Olguların abdominal ultrasonografi (USG) bulguları incelendiğinde mezenterik lenfadenopati (%67.6; n= 23), batında serbest sıvı (%58.8; n= 20), bağırsak duvarlarında diffüz kalınlık artışı (%47.1; n=16), yağlı planlarda kirlenmeler (%11.8; n= 4) ve transient invajinasyon (%5.9; n= 2) olduğu tespit edildi.

Olguların 25-OH vitamin D düzeylerine bakıldığında; 25-OH vitamin D düzeyi <12 ng/mL %38.2 (n= 13), 12-20 ng/mL %23.6 (n=8) ve >20 ng/mL %38.2 (n= 13) olduğu saptandı. Şekil 10 Olguların 25-OH vitamin D düzeylerine göre dağılımlarını göstermektedir.



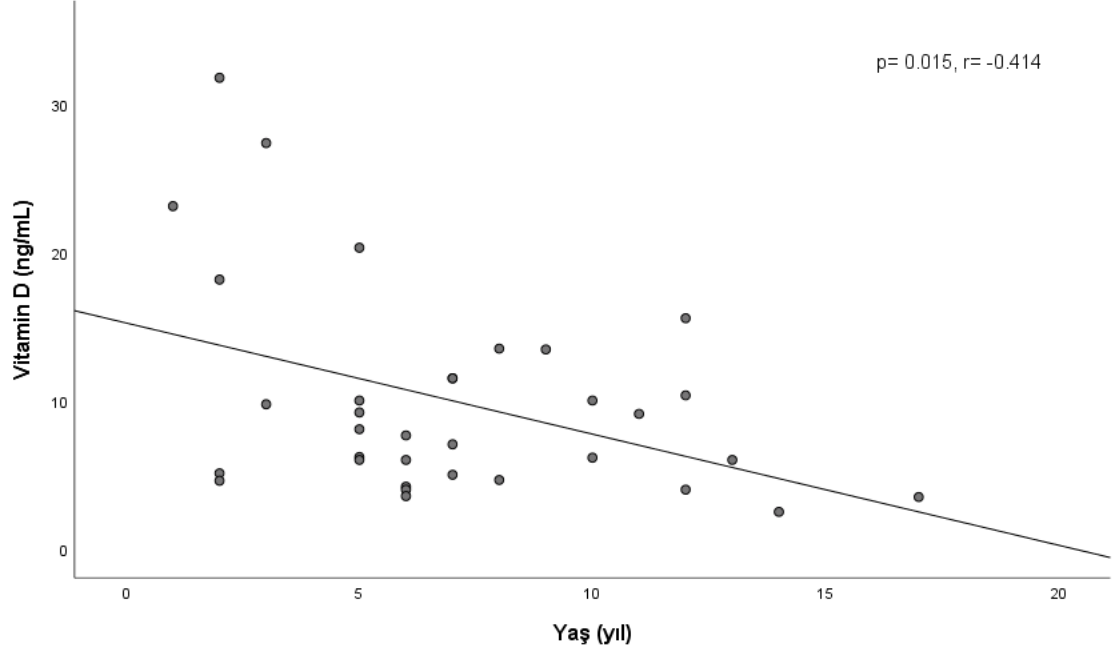
Şekil 10: Olguların 25-OH vitamin D düzeylerine göre dağılımları.

25-OH vitamin D düzeyleri ile yaş, CRP, lenfosit sayısı, fibrinojen, D-dimer, albümin, sodyum ve lökosit sayıları arasında korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi Vitamin D düzeyleri ile yaş ve fibrinojen arasında istatistiksel açıdan anlamlı orta derecede güçlü negatif bir korelasyon olduğunu ortaya koydu. Tablo 9 Vitamin D ve diğer parametreler arasındaki korelasyonu göstermektedir.

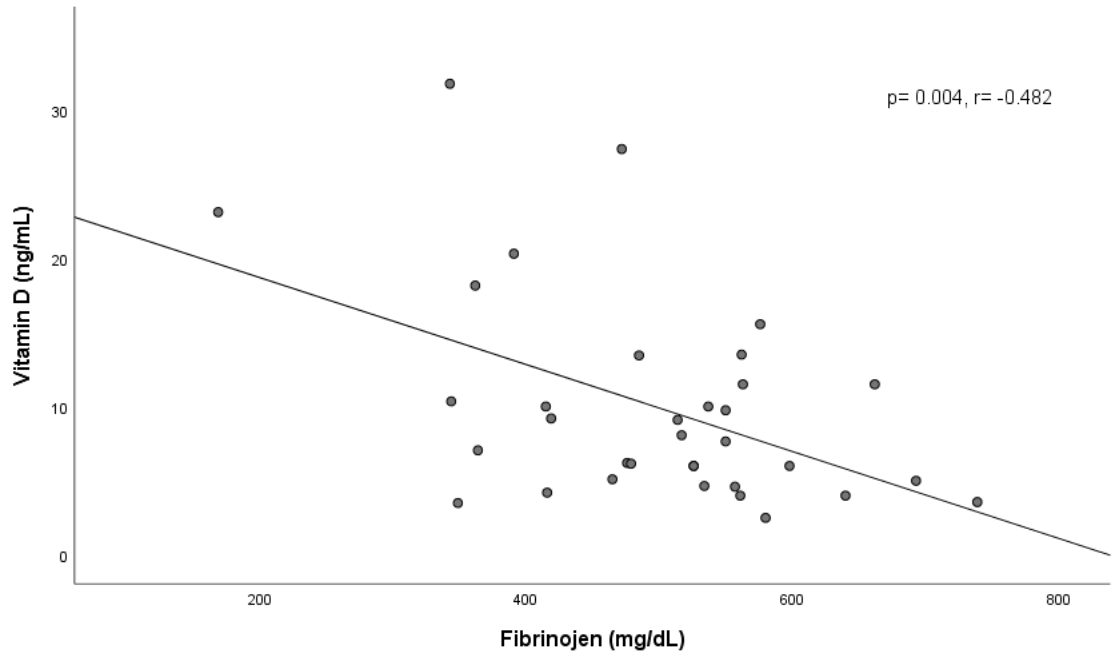
Tablo 9: 25-OH vitamin D ile yaş ve farklı parametrelerin arasındaki ilişki.

Parametreler	p ve r değeri
25-OH vitamin D-Yaş	0.015 ; -0.414
25-OH vitamin D-CRP	0.680; 0.073
25-OH vitamin D -Lenfosit	0.513; 0.116
25-OH vitamin D -Fibrinojen	0.004; -0.482
25-OH vitamin D -D-Dimer	0.983; -0.004
25-OH vitamin D -Albümin	0.662; 0.078
25-OH vitamin D -Sodyum	0.817; 0.041
25-OH vitamin D -Lökosit	0.621; -0.088

25-OH vitamin D düzeyleri ile yaş ve fibrinojen arasında saptanan negatif korelasyon Şekil 11 ve Şekil 12’ de sırasıyla göstermektedir.



Şekil 11: 25-OH vitamin D düzeyi ve yaş arasındaki korelasyon.



Şekil 12: 25-OH vitamin D düzeyi ve fibrinojen arasındaki korelasyon.

MIS-C tanımlı olguların hepsine insan immunglobulin ,asetil salisilik asit ve proton pompa inhibitörü tedavisi verilmiş olduğu saptandı. Asetil salisilik asit %67.6 (n=23)' sine 5 mg/kg dozdan, %32.4 (n= 11)' üne 50 mg/kg dozdan verildiği görüldü. Olguların antibiyotik tedavileri; sefuroksim aksetil (%73.5; n= 25), vankomisin (%73.5; n= 25) metronidazol (%64.7; n= 22), meropenem (%29.4; n= 10), amikasin (%17.6; n= 6), ampicilin-sulbaktam (%5.9; n= 2) tedavisi verildiği görüldü. Metil prednizolon %85.3 (n=29) 2mg/kg dozdan, %14.7 (n=5) 10mg/kg dozdan verildiği görüldü. Olguların %11.7 (n=4)' sin de inotrop ihtiyacı olduğu; inotrop tedavi olarak dopamin infüzyonu (%8.8; n=3) , adrenalın infüzyonu (%2.9; n=1) aldığı görüldü. Olgulara düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin sodyum) tedavisi (%38; n=13) verildiği görüldü. Olgulara taze donmuş plazma (%70.6; n= 24), albumin (%38.2; n= 13), K vitamini (%17.6; n= 6) verildiği görüldü.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada multisistemik inflamatuvar sendrom tanılı hastaların sistem tutulum oranları ile 25-OH vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda değerlendirilen 34 olgunun ortalama yaşı 7.03 ± 3.9 yıl idi. Radia ve ark. 1726 makalenin içinden değerlendirdikleri MIS-C vakalarıyla ilgili belgelenmiş 35 makalede 783 ayrı MIS-C vakası tanımlamış olup vakaların yaş ortalamasını 8.6 (IQR, 7-10 yıl) olarak bildirmişlerdir (4). Darren ve ark. 18 MIS-C tanılı hastanın ortalama yaşını 8.9 (IQR: 0.3-14.6), Munshi ve ark 122 MIS-C tanılı hastaların ortalama yaşını 6.4 ± 4 yıl, Ekemen Keles ve ark. 51 MIS-C tanılı hastanın yaş ortalamasını 8.8 (IQR:5,6-12,3), Kečalović ve ark. 23 MIS-C tanılı hastaların yaş ortalamasını 6.9 yıl olarak bildirmişlerdir (5,8,110,112). Çalışmamız literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 34 olgunun %52.9 (n= 18)' u erkek, %47.1 (n= 16)' i ise kız idi. Radia ve ark. 1726 makaleden değerlendirdikleri, MIS-C vakalarıyla ilgili belgelenmiş 35 makalede 783 ayrı MIS-C vakası tanımlamış olup vakaların %55 (n = 435)' i erkek %45 (n=348)' i kız idi (4) Darren ve ark. 18 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada hastaların %55 (n=10)' i erkek, %45 (n=8)' i kız, Munshi ve ark. 122 hastada yaptığı çalışmada hastaların %39.3 (n=48)' i kız, %64.7 (n=74)' ü erkek, Ekemen Keles ve ark. 51 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada hastaların %64.7 (n=33)' ü erkek %35.3 (n=18)' i kız, Kečalović ve ark. 23 MIS-C tanılı olguların %43.4 (n=10)' ü kız, %56.6 (n=13)' sı erkek, Rivera ve ark. 31 MIS-C tanılı hastanın %45 (n=14)' i erkek ve %58' i Afro-Amerikan kökenli olduğunu, Petrovic ve ark. MIS-C tanılı 21 hastada yaptığı çalışmada %67 (n=14)' ü erkek, %33 (n=7)' ü kız olarak saptanmıştır. (5,8,110,112-114). Çalışmamız literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda MIS-C tanısı için değerlendirilen laboratuvar düzeylerinin ortalamaları değerlendirildiğinde trombosit, albümin, amilaz, lipaz, GGT, total bilirübin, direkt bilirübin, kreatinin kinaz, INR, troponin-T, CK-MB seviyeleri normal aralıkta olarak değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda MIS-C tanılı hastalarda lenfositopeni, nötrofili, anemi, trombositopeni, yüksek CRP, sedimentasyon, D-dimer, fibrinojen, ferritin, PCT, IL-6, troponin T, NT-pro-BNP, laktat gibi yaygın laboratuvar anormallikleri olduğu bildirilmiştir (50,70,71).

MIS-C tanılı hastalarda lenfopeni (%38; n=13), lökositoz (%55; n=19) saptandı. Carter ve ark. MIS-C tanılı 25 çocukta periferik lökosit fenotiplemesini değerlendirdikleri çalışmada; %68 (n=17) çocukta SARS-CoV-2 seropozitif olup hastalıklarının daha şiddetli olduğu görülmüştür. Akut fazda helper (CD4), sitotoksik (CD8) ve $\gamma\delta$ T hücreli lenfopeni gelişip nekroz ile normale döndüğünü göstermiştir. MIS-C' nin akut fazında, yüksek seviyelerde interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ ve diferansiyel T ve B hücre alt grubu lenfopeni gözlemlenmiştir (67). Çalışmamızda interlökin düzeyleri bakılamamıştır. Ancak yine de lenfopeninin gösterilmesi Carter ve ark.yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda MIS-C tanılı hastaların trombosit sayısı ortalaması 241.000. $\pm$ 132.000 hücre/ml saptanmış olup normal aralıktadır. Lippi ve ark. yaptığı dokuz çalışmayı değerlendirdiği 1779 COVID-19 hastadan %22.4 (n=399)' ü ağır MIS-C hastası ile yapılan meta analizde daha şiddetli COVID-19' u olan hastalarda trombosit sayısının önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hastaları mortaliteye göre karşılaştıran bir alt grup analizi, daha düşük bir trombosit sayısının gözlemlendiğini bulmuştur. Yerel olarak tanımlanmış referans aralığının alt sınırının altında bir trombosit sayısı, şiddetli COVID-19 riskinin beş kattan fazla artmasıyla ilişkilendirilmiştir (115). Çalışmamızda değerlendirilen hastaların hafif-orta MIS-C grubunda olması nedeniyle Lippi ve ark. yaptığı meta analizle benzerlik göstermemektedir.

Çalışmamızda MIS-C tanılı hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında ortalama trombosit, albümin, amilaz, lipaz, GGT, total bilirübin, direkt bilirübin, kreatinin kinaz, INR, Troponin-T, CK-MB seviyeleri normal aralıkta olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda MIS-C' li hastalarda lenfositopeni, nötrofili, anemi, trombositopeni, yüksek CRP, ESR, D-dimer, fibrinojen, ferritin, PCT, IL-6, troponin T, NT-pro-BNP, laktat gibi yaygın laboratuvar anormallikleri saptanmıştır (36,116-117).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu gastrointestinal kayıplara neden olmakla beraber, sıvı elektrolit dengesizliğine sebep olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen MIS-C tanılı hastalarda hiponatremi (%64.7; n=22) saptanmış olup ortalama sodyum değeri 133.5 $\pm$ 3,9 mEq/L dir. Hirsch ve ark. 9946 hastayı dahil ettikleri çalışmada normonatremi %48.3 (n=4808), hafif hiponatremi %35.5 (n=3532) , orta ve ağır hiponatremi %9.4 (n=904), hafif hipernatremi %3.2 (n=319), orta ağır hipernatremi %3.8

(n=383) inde olduğunu saptamışlardır. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar arasında, hiponatreminin hipernatremiden daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (118-119). Hızır ve ark. 52 çalışmayı derleyerek 23'üne kantitatif analiz yaptıkları çalışmada %25.8'inde hiponatremi saptanmıştır. Hiponatreminin, artan mortalite oranları, yoğun bakım ünitesi kabulü, destekli ventilasyon ihtiyacı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. COVID-19 hastalarında hiponatremi genellikle kötü sonuçlarla ilişkilidir ve altta yatan en yaygın mekanizma uygunsuz Antidiüretik hormon sendromudur (120). Çalışmamızdaki MIS-C hastalarında hiponatremi bulunması literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen MIS-C tanılı hastalarda ortalama albümin düzeyi $3,65 \pm 0.5$ saptandı. Aziz ve ark. 910 hastadan oluşan 11 çalışmada serum albumin düzeyleri ağır COVID-19 hastalarında 3.50 g/dL (CI 3.26–3.74 g/dL) ve şiddetli olmayan COVID-19 hasta grubunda 4.05 g/dL (CI 3.82–4.27 g/dL) (MD:– 0.56 g/dL, CI -0.69 to -0.42 g/dL, $p < 0.001$) saptamışlardır (121). Munshi ve ark. 122 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada ortalama albümin düzeyi hafif ve orta MIS-C tanılı olgularda 4.1 (3.6–4.4)g/dL iken ağır MIS-C tanılı olgularda ise 3.3 (2.9–3.6) g/dL bulunmuştur. Ciddi ve ağır MIS-C' li olgularda hipoalbuminemi anlamlı olarak farklı bulmuşlardır.($p < 0.0001$) (8). Çalışmamız MIS-C hastalarımızın hafif ve orta düzeyde olması nedeniyle literatür ile uyumlu bulundu.

Hastalarımızın D-dimer seviyesi 2.28 ng/mL olarak bulunmuştur. Düz ve ark. yaptığı meta analizde; D-dimer seviyelerinin ağır COVID-19' u olan hastalarda daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur. D-dimer düzeyleri toplam COVID-19 hastalarına göre ağır hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız Düz ve ark. yaptığı meta analizle benzerlik gösterdi (122).

Hastalarımızın inflamatuvar belirteçleri ortalaması değerlendirildiğinde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı yüksek bulunmuştur. Akut faz reaktanı olan CRP düzeyi 15.4 (IQR=13,5) mg/L, ortalama sedimantasyon hızı 56.7 ± 24.6 mm/saat ve LDH düzeyi 324 (IQR=115) U/L yüksek bulundu. Lippi ve ark. yaptığı meta analizde yüksek CRP, sedimantasyon ve yüksek LDH saptanmış olup CRP yüksekliğini kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (123). Çalışmamız Lippi ve ark. yaptığı çalışma ile benzerlik gösterdi.

Hastalarımızın ortalama Pro-BNP düzeyi 1287 (IQR;2949) pg/ml bulunmuş olup yüksek düzeylerde dir. Battaglini ve ark. yaptığı çalışmada yüksek Pro-BNP değerleri COVID-19 enfeksiyonunda kötü prognozla ve kardiyak etkilenim ile yakından ilişkili bulunmuştur (124). Çalışmamız Battaglini ve ark. yaptığı çalışma ile benzerlik gösterdi.

25-OH vitamin D 12 ng/ml altında olması D vitamini yetersizliğidir ve ciddi sağlık sorunlarına yol açar. Topal ve ark. yaptığı çalışmada da gösterildiği üzere Türkiye'deki 1-18 yaş arasındaki çocuklarda %65 oranında D vitamini yetersizliği vardır (125). Çalışmamızda 34 MIS-C hastasının D vitamini düzeyi ortalama değeri 13.2 ng/mL; 12 ng/mL nin altında %38.2 (n= 13) olarak bulundu. Çalışmamız Topal ve ark. yaptığı çalışma ile benzerlik gösterdi.

Oscanoa ve ark. 23 çalışmayı (n= 2692) içeren COVID-19 hastalarında 25-OH vitamin D konsantrasyonlarının etkisini değerlendiren bir meta analizde, D vitamini eksikliğinin artan şiddet ve mortalite ile ilişkili görüldüğünü bildirdi. Ancak bu çalışmalar nedensellik göstermemiştir (126).

Mercola ve ark. 14 çalışmada 25-OH vitamin D düzeyinin COVID-19' un insidansı veya ciddiyeti ile ters orantılı olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (96).

Mohan ve ark. yaptığı çalışmada çeşitli üst solunum yolu enfeksiyonlarına karşı kanıtlanmış etkinliği olan bir immünomodülatör hormon olan D vitamini hiperinflamatuvar yanıtları durdurabilir ve başta akciğer dokusu olmak üzere etkilenen bölgelerin iyileşme sürecini hızlandırabilir. Şu anda COVID-19 için iyileştirici bir ilaç bulunmadığından, D vitamininin hastalık şiddetinin seyrini değiştirme potansiyelinin araştırılması gerektiği düşünülmüştür (127).

Rhodes ve ark. D vitamini seviyeleri ile COVID-19 arasında kesin bir ilişki kurmak için çeşitli ulusların enlemiyle ilişkili olarak COVID-19' un ölüm oranını karşılaştırdı. Yaşa göre karşılaştırma yapıldıktan sonra, 28°nin kuzeyindeki her enlem derecesi için ölüm oranında %4.4' lük bir artış olduğunu saptamışlardır. Bu bulgu, UV ışığından indirekt D vitamininin COVID-19 korumasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (128).

Pereira ve ark. 1542 makaleden COVID-19 ve D vitamini ile ilgili 27 makale seçmiş olup D vitamini eksikliğinin COVID-19' a yakalanma riski ile ilişkisi

bulunmamıştır (OR = 1.35; %95 CI = 0.80-1.88). Ancak şiddetli COVID-19 vakalarının hafif vakalara kıyasla %64 (OR = 1.64; %95 CI = 1.30-2.09) daha fazla D vitamini eksikliği görülmüştür. D vitamini yetersizliği hastaneye yatışı (OR = 1.81, %95 CI = 1.41-2.21) ve COVID-19' dan ölüm oranını (OR = 1.82, %95 CI = 1.06-2.58) artırdığı görülmüştür. D vitamini eksikliği ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (129).

D vitamini, hem doğuştan hem de edinsel bağışıklığı modüle eder ve ayrıca anti-inflamatuar sitokinler (IL-10), Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-5 konsantrasyonlarını artırarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili komplikasyonları potansiyel olarak önleyebilir veya azaltabilir (102).

MIS-C tanılı olgularımızın 25-OH vitamin D düzeyleri; 12ng/mL nin altında %38.2 (n=13), 12-20 ng/mL arasında %38.2 (n=13), 20 ng/mL üstünde %23.6 (n=8) saptandı ve ortalama düzeyi 13,6 ng/mL olarak bulundu. Rivera ve ark. 31 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada ağır MIS-C tanılı 10 hastada (%32.3) 25-OH vitamin D düzeylerini 7.2 ± 0.42 ng/ml bulmuş olup şiddetli D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini yetersizliği olan hastaların (n=9); yüzde doksanında ciddi hastalık olduğunu bildirmişlerdir ($P < 0.001$) (113). Bu çalışma Rivera ve ark. yaptığı çalışmayla benzerlik gösterse de bu ilişkiyi daha iyi tasvir etmek için temel bilim ve klinik düzeyde gelecekteki prospektif çalışmalar sürdürülmelidir.

Petrovic ve ark. 21 MIS-C tanılı 25-OH vitamin D düzeyleri ile MIS-C' nin klinik şiddetinin arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmasında D vitamini düzeyinin %95 (n=20)' inde düşük olduğunu bunlarında %70 (n=14)' inde ciddi D vitamini düşüklüğü olduğu görülmüştür. Ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri 14.1 ng/mL saptanmıştır (114). Kečalović ve ark. 23 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada ortalama 25-OH vitamin D düzeyi 17.8 ng/mL (IQR :38.40-72.2) olarak bulmuşlardır (112). Ekemen Keles ve ark. 51 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada 25-OH vitamin D düzeyi 14.6 ng/mL saptanmıştır. 51 hastanın %74.5 (n=38)' inde D vitamini yetersizlik %25.5 (n=13) hastada D vitamini yeterli seviyesinde bulunmuştur (110). Darren ve ark. 18 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada ortalama 25-OH vitamin D düzeyi %78 (n=14) hastada 12 ng/mL bulunmuştur (5). Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak bulundu.

MIS-C tanılı olguların 25-OH vitamin D düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde negatif bir korelasyon saptandı. ($r=-0.414$; $p=0.015$) Bayramoğlu ve ark. COVID-19 pozitif 103 çocuk hastada yaptığı çalışmada yaş ve 25-OH vitamin D düzeyi negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. ($r = -0,496$; $p = <0,001$) (130). Kečalović ve ark. 23 MIS-C tanılı hastada yaptığı çalışmada olguların yaşları ve 25-OH vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. ($r=0.11$, $P=0.26$; %95) (112). Çalışmamız Bayramoğlu ve ark. yaptığı çalışma ile benzerlik gösterse de 25-OH vitamin D düzeyi ve yaş arasındaki korelasyonu anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

MIS-C tanılı olguların 25-OH vitamin D düzeyleri ile fibrinojen arasındaki ilişki değerlendirildiğinde negatif bir korelasyon saptandı. ($r=-0.414$; $p=0.015$) Heidari ve ark. COVID-19 pozitif 144 yetişkin hastada yaptığı çalışmada fibrinojen ve 25-OH vitamin D düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir ($r=-0,52$; $p=<0,001$) (131). Çalışmamız Heidari ve ark. yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Feketa ve ark. yaptıkları literatür derlemesinde D vitamininin sadece bir biyobelirteç değil nutrisyonel destek ürünü olabileceği ciddi ağır MIS-C olgularında serum 25-OH vitamin D yetersizliğinin takviye ile düzeltilmesi ile MIS-C' nin klinik tablosuna potasyel olarak olumlu bir etkiye sahip olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (6).

Bu çalışma MIS-C ve D vitamini ilişkisi açısından az sayıda yayın olması sebebiyle değerlidir. Ayrıca MIS-C hastalarında laboratuvar, ultrasonografi bulguları, kardiyak tutulum, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum oranları sınıflaması açısından da değerli bir çalışmadır.

MIS-C tanılı olgularda 25-OH vitamin D düzey ortalamasının yetersizlik seviyesinde olduğu saptandı. Çocuklarda yaşa göre profilaktik D vitamin desteğinin yapılması ve sağlık profesyonelleri tarafından önerilmesi gerektiği düşünülmektedir.

5.1.KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvurmuş 01.10.2020-01.04.2022 tarihleri arasında multisistemik inflamatuvar sendrom tanısı almış ve D vitamin düzeyi çalışılmış 1ay-18yaş arasındaki 34 hasta dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri olarak:

- Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvurusu olmayan hastalar.
- 1ay altı ve 18 yaş üzeri hastalar.
- D vitamin düzeyi çalışılmamış hastalar.
- Multisistemik inflamatuvar sendrom tanısı almayan hastalar dışlama kriterleridir.

Bu dışlama kriterleri uygulandığında çok az sayıda tanı ve tedavi alan hastaya ulaşılabilmektedir.

Çalışmamız sadece Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvurmuş 34 hasta ile kısıtlı tutulmuştur. MIS-C ve D vitamini ilişkisi açısından daha fazla vakaya ihtiyaç vardır.

Toplamda 34 MIS-C tanısı almış hastanın Nucleus-Hbys sisteminden bilgileri elde edilmiş olup sistemde kayıtlı olmayan bilgilere erişilememiştir.

Çalışmamızda D vitamini harici diğer vitamin değerlerine bakılmamıştır ve kıyaslanmamıştır. Çalışmamızda vaka sayısının 34 ile kısıtlı olması ve D vitamini düzey ortalamalarının normal değerlerin çok altında olması sebebiyle p değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya 25-OH vitamin D vitamini düzeyi çalışılmış olan MIS-C tanılı 34 hasta dahil edildi.
2. Olguların %52.9 (n=18)'u erkek %47.1 (n=16)'i ise kız idi.
3. Olguların ortalama yaşı 7.03 ± 3.9 yıl olarak bulundu.
4. Olguların %82.4'ünde (n=28) COVID-19 ile temas öyküsü ,%11.8 (n=4)'inde nazal sürüntüde SARS CoV pcr pozitifliği, %35.3 (n=12)'ünde SARS CoV IgG serolojisi pozitif saptandı.
5. Olguların klinik sınıflaması yapıldığında %82 (n= 28) hafif, %8.8 (n= 3) orta, %8.8 (n=3) ağır MIS-C olarak değerlendirildi.
6. Olguların sistem, bulgu ve semptomları değerlendirildiğinde; mukokütanöz (%73.5; n=25), kardiyak (%64.7; n=22), mezenterik lenfadenopati (%61.8; n=21), gastrointestinal (%58.8; n=20), ekstremitte ödemi (%32.4; n=11), nörolojik (%23.3; n=8) tutulum olduğu görüldü. Hastaların hepsinde (%100; n=34) ateş semptomu olduğu görüldü. Ateş semptomu olan hastaların ateş süresi %91.1' inde 72 saatten uzun , %8.8 inde 24 saatten uzun sürdüğü saptandı.
7. Olguların mukokütanöz tutulum dağılımları değerlendirildiğinde konjonktivit (%55.9; n=19), çilek dili (%52.9; n=18) ve döküntü (%58.8; n= 20) saptandı.
8. Olguların 25-OH vitamin D ortalama düzeyleri değerlendirildiğinde mukokütanöz tutulumu olanlarda 15.3 (IQR= 11) ng/mL saptanırken mukokütanöz tutulumu olmayanlarda ise 20 (IQR= 20) ng/mL saptandı.
9. Mukokütanöz tutulumu olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.545).
10. Kardiyak tutulumu olan olguların ekokardiyografik değerlendirmesinde %67.6 (n= 23) 'sında en az bir kardiyak patoloji tespit edildi. Olgularda koroner arter dilatasyonu (%55.9; n= 19), perikardiyal efüzyon (%32.4; n= 11), kapak anomalisi (%26.5, n= 9), sol boşluklarda genişleme (%17.6; n= 6), miyokardit (%14.7; n= 5), anevrizma (%14.7; n= 5) saptandı.

11. Olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri değerlendirildiğinde kardiyak tutulumu olan olgularda 16.8 ng/mL (IQR= 17) saptanırken, kardiyak tutulumu olmayan olgularda ise 14.27 ng/mL (IQR= 11) olarak bulundu.

12. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p= 0.957)

13. Mezenterik lenfadenopati olan olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyi 15.3 ng/mL (IQR= 23) iken mezenterik lenfadenopati olmayan olgularda ise 16.1 ng/mL (IQR= 12) saptandı.

14. Mezenterik lenfadenopati olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p= 0.901)

15. Olguların gastrointestinal sistem tutulumları sırasıyla karın ağrısı (%79.4;n=27), kusma (%29.4; n= 10), ishal (%26.5; n= 9) olarak saptandı.

16.Olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyi değerlendirildiğinde gastrointestinal sistem tutulumu olan olgularda 15.7 ng/mL (IQR=18) iken gastrointestinal tutulumu olmayanlarda ise 16.3 ng/mL (IQR= 11) saptandı.

17. Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0.779)

18. Ekstremitte ödemi olan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyi 14.1 ng/mL (IQR= 13) iken ekstremitte ödemi olmayan olgularda ise 16.1 ng/mL (IQR= 18) olarak saptandı.

19. Ekstremitte ödemi olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p= 0.912)

20. Nörolojik tutulumu olan olgularda baş ağrısı (%23.5; n= 8), bilinç değişikliği (%8.8; n= 3) saptandı.

21. Nörolojik tutulumu olan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri 12 ng/mL (IQR= 8) iken nörolojik tutulumu olmayan olgularda ise 18.3 ng/mL (IQR= 18) saptandı.

22. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan olgularda ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0.144)

23. Olguların abdominal ultrasonografi (USG) bulguları incelendiğinde mezenterik lenfadenopati (%67.6; n= 23), batında serbest sıvı (%58.8; n= 20), bağırsak duvarlarında diffüz kalınlık artışı (%47.1; n=16), yağlı planlarda kirlenmeler (%11.8; n= 4) ve transient invajinasyon (%5.9; n= 2) olduğu tespit edildi.

24. Olguların 25-OH vitamin D düzeylerine bakıldığında; 25-OH vitamin D düzeyi <12 ng/mL %38.2 (n= 13), 12-20 ng/mL %23.6 (n=8) ve >20 ng/mL %38.2 (n= 13) olduğu saptandı.

25. 25-OH vitamin D düzeyleri ile yaş, CRP, lenfosit sayısı, fibrinojen, D-dimer, albümin, sodyum ve lökosit sayıları arasında korelasyon analizi yapıldı.

26. Olguların 25-OH vitamin D düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir korelasyon saptandı. (r: -0.414; p: 0.015)

27. Olguların 25-OH vitamin D düzeyleri ile fibrinojen değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir korelasyon saptandı. (r:-0.482;p: 0.004)

28. MIS-C tanılı olguların hepsine insan immunglobulin ,asetil salisilik asit ve proton pompa inhibitörü tedavisi verildiği görüldü.

29. Metil prednizolon tedavisi olguların %82.3 (n=28) 2mg/kg dozdan, %14.7 (n=5) 10mg/kg dozdan, %2.9 (n=1) 1mg/kg dozdan verildiği görüldü.

30. Asetil salisilik asit %67.6' sına (n= 23) 5 mg/kg dozdan, %32.4' üne (n= 11) 50 mg/kg dozdan verildiği görüldü.

31. Olgulara albumin (%38.2; n= 13), taze donmuş plazma (%70.6; n= 24) , K vitamini (%17.6; n= 6) verildiği görüldü.

32. Olguların %11.7 (n=4) 'de inotrop ihtiyacı olduğu bunlarında %75 (n=3)'i dopamin tedavisi , %25 (n=1)'inin adrenalın tedavisi aldığı görüldü.

33. Olgulara düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin sodyum) tedavisi (%38; n=13) verildiği görüldü.

34. Olguların antibiyotik tedavileri; sefuroksim aksetil (%73.5; n= 25), vankomisin (%73.5; n= 25), metronidazol (%64.7; n= 22), meropenem (%29.4; n= 10), amikasin (%17.6; n= 6) ve ampisilin - sulbaktam (%5.9; n= 2) tedavisi verildiği görüldü.



7.KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline> (20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
2. Vogel T. P., Top, K. A. Karatzios, C. Hilmers, D. C. Tapia, L. I. Mocerì, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2021;39(22), 3037–3049.
3. Payne A. B., Gilani Z., Godfred-Cato S., Belay E. D., Feldstein L. R., Patel M.M. et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA network open* 2021;4(6), e2116420.
4. Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric respiratory reviews* 2021;38, 51–57.
5. Darren, A., Osman, M., Masilamani, K., Habib Ali, S., Kanthimathinathan, H. K., Chikermane, et al. Vitamin D status of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (PIMS-TS). *The British journal of nutrition* 2022;127(6), 896–903.
6. Feketea, G., Vlacha, V., Bocsan, I. C., Vassilopoulou, E., Stanciu, L. A., & Zdrengea, M. Vitamin D in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Frontiers in immunology* 2022;12, 648546.
7. Sabetta, J. R., DePetrillo, P., Cipriani, R. J., Smardin, J., Burns, L. A., & Landry, M. L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS one* 2010;5(6), e11088.
8. Munshi, R., Hussein, M. H., Toraih, E. A., Elshazli, R. M., Jardak, C., Sultana, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of medical virology* 2021;93(2), 733–740.

9. Gombart A. F. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future microbiology* 2009;4(9), 1151–1165.
10. Laneri, S., Brancaccio, M., Mennitti, C., De Biasi, M. G., Pero, M. E., Pisanelli, et al. Antimicrobial Peptides and Physical Activity: A Great Hope against COVID 19. *Microorganisms* 2021;9(7), 1415.
11. Tyrrell, D. A., & Bynoe, M. L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet* (London, England) 1966;1(7428), 76–77.
12. Hamre, D., & Procknow, J. J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine* (New York, N.Y.) 1966;121(1), 190–193.
13. Mese S, Agacfidan A. Coronavirus: General Features and Current Approach. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2020; 3(Suppl.1): S14-S23.
14. Kahn, J. S., & McIntosh, K. History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatric infectious disease journal* 2005;24(11 Suppl), S223–S226.
15. Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England journal of medicine* 2003;348(20), 1967–1976.
16. Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., Cheung, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* (New York, N.Y.) 2003;302(5643), 276–278.
17. https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-corona-virus-mers#tab=tab_1 (20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
18. Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine* 2003;382(10), 970–971.
19. Fehr, A. R., & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 2015;1282, 1–23.
20. Fehr, A. R., & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 2015;1282, 1–23.

21. <https://www.scientificanimations.com>(20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
22. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Koronavir%C3%BCs> (20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
23. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. BMJ (Clinical research ed.) 2021; 375, n2943.
24. Chen, J., Wang, R., Hozumi, Y., Liu, G., Qiu, Y., Wei, X., & Wei, G. W. Emerging Dominant SARS-CoV-2 Variants. Journal of chemical information and modeling 2023;63(1), 335–342.
25. <https://covid19.who.int/>(20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
26. O'Driscoll M., Ribeiro Dos Santos G., Wang L., Cummings D. A. T., Azman A. S., Paireau J. et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. Nature 2021;590(7844), 140–145.
27. [https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and deaths dash board/](https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dash-board/)(20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
28. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>(20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
29. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory -syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19)(20.03.2023 tarihinde erişilmiştir).
30. European Center for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children-15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
31. Feldstein L. R., Rose E. B. Horwitz, S. M., Collins J. P., Newhams M. M., Son M. B. F. et al. CDC COVID-19 Response Team .Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. The New England journal of medicine 2020;383(4), 334–346.
32. Dufort E. M., Koumans E. H., Chow E. J., Rosenthal E. M., Muse A., Rowlands J., et al.& New York State and Centers for Disease Control and Prevention

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England journal of medicine* 2020;383(4), 347–358.

33. Belhadj Z., Méot M., Bajolle F., Khraiche D., Legendre A., Abakka S., et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;142(5), 429–436.

34. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H. K., Lillie J., Brierley J., Waters G., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet. Child & adolescent health* 2020;4(9), 669–677.

35. Minocha, P. K., Phoon, C. K. L., Verma, S., & Singh, R. K. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. *Clinical pediatrics* 2021;60(2), 119–126.

36. Henderson, L. A., Canna S. W., Friedman K. G., Gorelik M., Lapidus S. K., 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 1. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2020;72(11), 1791–1805.

37. Cetin, B. S., Kisaarslan, A. P., Baykan, A., Akyıldız, B. N., & Poyrazoglu, H. Erciyes Clinical Guideline For Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Associated With COVID-19: Erciyes MIS-C Guideline. *The Journal of Pediatric Academy* 2022;3(3), 87–94.

38. Birra D., Benucci M., Landolfi L., Merchionda A., Loi G., Amato P. et al. COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunologic research* 2020;68(3), 161–168.

39. Vabret N., Britton G. J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M. et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* 2020;52(6), 910–941.

40. Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., Chen J., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (New York, N.Y.)* 2020;370(6515), eabd4570.

41. Garvin M. R., Alvarez C., Miller J. I., Prates E. T., Walker A. M., Amos B. K., et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 2020;9, e59177.
42. Long Q. X., Tang X. J., Shi Q. L., Li Q., Deng H. J., Yuan J., et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature medicine* 2020;26(8), 1200–1204.
- 43 Liu L., Wang P., Nair M. S., Yu J., Rapp M., Wang Q. et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 2020;584(7821), 450–456.
44. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 71(16), 2027–2034.
45. Iyer A. S., Jones F. K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D. et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Science immunology* 2020;5(52), eabe0367.
46. Wilk A. J., Rustagi A., Zhao N. Q., Roque J., Martínez-Colón G. J., McKechnie J. L. Et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nature medicine* 2020;26(7), 1070–1076.
47. Kuri-Cervantes L., Pampana M. B., Meng W., Rosenfeld A. M., Ittner C. A. G., Weisman A. R. Et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Science immunology* 2020;5(49), eabd7114.
48. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation* 2020;130(5), 2620–2629.
49. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J. B., Olsson A. et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020;183(1), 158–168.e14.

50. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National science review* 2020;7(6), 998–1002.

51. Huang H., Wang S., Jiang T., Fan R., Zhang Z., Mu J. et al. High levels of circulating GM-CSF+CD4⁺ T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: a prospective cohort study. *Cellular & molecular immunology* 2019;16(6), 602–610.

52. Moraleda C., Serna-Pascual M., Soriano-Arandes A., Simó S., Epalza C., Santos M., et al. EPICO-AEP Working Group. Multi-inflammatory Syndrome in Children Related to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;72(9), e397–e401.

53. Hechemy, K. E., Oteo, J. A., Raoult, D., Silverman, D. J., & Blanco, J. R. A century of rickettsiology: emerging, reemerging rickettsioses, clinical, epidemiologic, and molecular diagnostic aspects and emerging veterinary rickettsioses: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1078, 1–14.

54. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10239), 1771–1778.

55. Duchin J. S., Koster F. T., Peters C. J., Simpson G. L., Tempest B., Zaki S. R., et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. *The New England journal of medicine* 1994;330(14), 949–955.

56. Marsh R. A. Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in immunology* 2018;8, 1902.

57. Niaz T., Hope K., Fremed M., Misra N., Altman C., Glickstein J., et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatric cardiology* 2021;42(1), 19–35.

58. Schultz, J. C., Hilliard, A. A., Cooper, L. T., Jr, & Rihal, C. S. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clinic proceedings* 2009;84(11), 1001–1009.

59. Lee P. Y., Platt C. D., Weeks S., Grace R. F., Maher G., Gauthier K., et al. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2020;146(5), 1194–1200.e1.
60. Diorio C., Henrickson S. E., Vella L. A., McNerney K. O., Chase J., Burudpakdee C., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *The Journal of clinical investigation* 2020; 130(11), 5967–5975.
61. Rowley A. H. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *The Journal of pediatrics* 2020;224, 129–132.
62. Consiglio C. R., 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.e7.
63. Anderson E. M., Diorio C., Goodwin E. C., McNerney K. O., Weirick M. E., Gouma S., et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. *medRxiv:the preprint server for health sciences* 2020; 2020.08.17.20176552.
64. Weisberg S. P., Connors T., Zhu Y., Baldwin M., Lin W. H., Wontakal S., et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2020; 2020.07.12.20151068.
65. Gruber C. N., Patel R. S., Trachtman R., Lepow L., Amanat F., Krammer F., et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020;183(4), 982–995.e14.
66. Vella L. A., Giles J. R., Baxter A. E., Oldridge D. A., Diorio C., Kuri-Cervantes L., et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Science immunology* 2021;6(57), eabf7570.

67. Carter M. J., Fish M., Jennings A., Doores K. J., Wellman P., Seow J., et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine* 2020;26(11), 1701–1707.
68. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., Oster M. E., Conklin L., Abrams J., et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2020;69(32), 1074–1080.
69. McCrindle B. W., Rowley A. H., Newburger J. W., Burns J. C., Bolger A. F., Gewitz M., et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17), e927–e999.
- 70 Ayusawa M., Sonobe T., Uemura S., Ogawa S., Nakamura Y., Kiyosawa N., et al. & Kawasaki Disease Research Committee. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2005;47(2), 232–234.
71. Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)* 2020;395(10237), 1607–1608.
72. <https://www.heart.org/en/health-topics/kawasaki-disease/kawasaki-disease-signs-symptoms-diagnosis>(12.12.2022 tarihinde erişilmiştir).
73. <https://www.cdc.gov/kawasaki/case-definition.html>(12.12.2022 tarihinde erişilmiştir).
74. Elouardi, Y., Rebahi, H., Zarrouki, Y., Ziadi, A., Younous, S., & Samkaoui, M. A. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in an adult. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion* 2022;69(1), 43–47.
75. Xiang F., Wang X., He X., Peng Z., Yang B., Zhang J., et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;71(8), 1930–1934.

76. Panupattanapong, S., & Brooks, E. B. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc039. Advance online publication.
77. Moreira A. Kawasaki disease linked to COVID-19 in children. *Nature reviews. Immunology* 2020;20(7), 407.
78. Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018;10(11), 1656.
79. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams Textbook of Endocrinology, 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Health Science Division 2019;p. 1792.
80. Norman W. Hormones steroid hormones. In: Caballero B. editor. *Encyclopedia of Food Sciences Nutrition*. 2nd ed. Oxford: Academic Press; (2003).
81. Ohyama, Y., & Yamasaki, T. Eight cytochrome P450s catalyze vitamin D metabolism. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2004;9, 3007–3018.
82. Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology* 2010;10(4), 482–496.
83. El-Kassas G. M., El Wakeel M. A., Elabd M. A., Kamhawy A. H., Atti M. A., El-Gaffar S. A. A., et al. Vitamin D Status in Neonatal Pulmonary Infections: Relationship to Inflammatory Indicators. *Open access Macedonian journal of medical sciences* 2019,7(23), 3970–3974.
84. Aglipay M., Birken C. S., Parkin P. C., Loeb M. B., Thorpe K., Chen Y., et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA* 2017;318(3), 245–254.
85. Jolliffe D. A., Camargo C. A., Jr. Sluyter J. D., Aglipay M., Aloia J. F., Ganmaa D., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2021;9(5), 276–292.

86. Forno E., Bacharier L. B., Phipatanakul W., Guilbert T. W., Cabana M. D., Ross K., et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(8), 752–760.
87. Zemb P., Bergman P., Camargo C. A., Jr, Cavalier E., Cormier C., Courbebaisse M., et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *Journal of global antimicrobial resistance* 2020;22, 133–134.
88. Benskin L. L. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Frontiers in public health* 2020; 8, 513.
89. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of infection and public health* 2020;13(10), 1373–1380.
90. Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging clinical and experimental research* 2020;32(7), 1195–1198.
91. Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M., & Merle, U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients* 2020; 12(9), 2757.
92. Ahmed M., Advani S., Moreira A., Zoretic S., Martinez J., Chorath K., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;26, 100527.
93. Holick M. F. Bioavailability of vitamin D and its metabolites in black and white adults. *The New England journal of medicine* 2013;369(21), 2047–2048.
94. Zakharova I., Klimov L., Kuryaninova V., Nikitina I., Malyavskaya S., Dolbnya, S., Kasyanova A., et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Frontiers in endocrinology* 2019;10, 103.
95. Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N. S., Singh, M., Mahor, S., & Narain, S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific reports* 2020;10(1), 20191.

96. Mercola, J., Grant, W. B., & Wagner, C. L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients* 2020;12(11), 3361.
97. Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., Kurihara, M., Wada, Y., & Ida, H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition* 2010;91(5), 1255–1260.
98. Telcian A. G., Zdrengeha M. T., Edwards M. R., Laza-Stanca V., Mallia P., Johnston S. L., et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral research* 2017;137, 93–101.
99. Kim, D., Quinn, J., Pinsky, B., Shah, N. H., & Brown, I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA* 2020;323(20), 2085–2086.
100. Nijman R. G., De Guchtenaere A., Koletzko B., Ross Russell R., Copley S., Titomanlio L., et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Frontiers in pediatrics* 2020;8, 490.
101. Martinez, O. M., Bridges, N. D., Goldmuntz, E., & Pascual, V. The immune roadmap for understanding multi-system inflammatory syndrome in children: opportunities and challenges. *Nature medicine* 2020;26(12), 1819–1824.
102. Greiller, C. L., & Martineau, A. R. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7(6), 4240–4270.
103. Yılmaz, K., & Şen, V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children?. *Pediatric pulmonology* 2020;55(12), 3595–3601.
104. Kosmeri, C., Balomenou, F., Rallis, D., Baltogianni, M., & Giapros, V. The role of serum vitamin 25(OH)D concentration in the Covid-19 pandemic in children. *The British journal of nutrition* 2022;1–17. Advance online publication.
105. Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., & Mullie, P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2014;2(1), 76–89.

106. Urashima, M., Mezawa, H., Noya, M., & Camargo, C. A., Jr Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food & function* 2014;5(9), 2365–2370.

107 Ramcharan T., Nolan O., Lai C. Y., Prabhu N., Krishnamurthy R., Richter A. G., et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatric cardiology* 2020;41(7), 1391–1401.

108. Panfili, F. M., Roversi, M., D'Argenio, P., Rossi, P., Cappa, M., & Fintini, D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *Journal of endocrinological investigation* 2021;44(1), 27–35.

109. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>(20.03.2023 tarihinde erişilmiştir.).

110. Ekemen Keles Y., Yilmaz D., Tasar S., Ustundag G., Sahin A., Tuz A. E., et al. Can Serum 25 hydroxy Vitamin D Levels Predict the Severity of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and COVID-19?. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2023;10.4274/jcrpe.galenos.2023.2022-10-1. Advance online publication.

111. Munns C. F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L., Thacher T. D., Ozono K., et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101(2), 394–415.

112. Hadžić-Kečalović A., Ćosićkić A., Pašić A., Selimović A., Sabitović D., Kardašević M., et al. Vitamin D Assessment in Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome and SARS-CoV-2 Infection. *Central European Journal of Paediatrics* 2022; 18(2), 91–99.

113. Torpoco Rivera, D., Misra, A., Sanil, Y., Sabzghabaei, N., Safa, R., & Garcia, R. U. Vitamin D and morbidity in children with Multisystem inflammatory syndrome related to Covid-19. *Progress in pediatric cardiology* 2022;66, 101507.

114. Petrovic D., Benzon B., Srsen S., Polic B., Vukovic Novogradec A., Milic P., et al. The Impact of Vitamin D Levels on Clinical Manifestations of Multisystem

Inflammatory Syndrome in Children: A Cross-Sectional Study. *Life* (Basel, Switzerland) 2023;13(3), 674.

115. Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2020;506, 145–148.

116. Kabeerdoss, J., Pilania, R. K., Karkhele, R., Kumar, T. S., Danda, D., & Singh, S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatology international* 2021;41(1), 19–32.

117. Hoste, L., Van Paemel, R., & Haerynck, F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European journal of pediatrics* 2021;180(7), 2019–2034.

118. Hirsch J. S., Uppal N. N., Sharma P., Khanin Y., Shah H. H., Malieckal D. A., et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia and hypernatremia in patients hospitalized with COVID-19. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2021; 36(6), 1135–1138.

119. Aguila, E. J. T., Cua, I. H. Y., Fontanilla, J. A. C., Yabut, V. L. M., & Causing, M. F. P. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: Impact on Nutrition Practices. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2020;35(5), 800–805.

120. Khidir R. J. Y., Ibrahim B. A. Y., Adam M. H. M., Hassan R. M. E., Fedail A. S. S., Abdulhamid R. O., et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of health sciences* 2022;16(5), 69–84.

121. Aziz, M., Fatima, R., Lee-Smith, W., & Assaly, R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2020;24(1), 255.

122. Düz, M. E., Balcı, A., & Menekşe, E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. D-dimer seviyeleri ve COVID-19 şiddeti: Sistematik Derleme ve Meta-analiz. *Tuberkuloz ve toraks* 2020;68(4), 353–360.
123. Lippi, G., & Plebani, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2020;58(7), 1131–1134.
124. Battaglini, D., Lopes-Pacheco, M., Castro-Faria-Neto, H. C., Pelosi, P., & Rocco, P. R. M. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Frontiers in immunology* 2022;13, 857573.
125. Topal, İ., Mertoğlu, C., Arslan, Y. K., Gümüş, A., Kara, İ. S., & Peker, N. Evaluation of vitamin D levels of children according to age, gender and seasons at Erzincan field. *Firat Tıp Dergisi* 2018;23(4), 168-172.
126. Oscanoa, T. J., Amado, J., Vidal, X., Laird, E., Ghashut, R. A., & Romero-Ortuno, R. The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration - a metaanalysis. *Advances in respiratory medicine* 2021;89(2), 145–157.
127. Mohan, M., Cherian, J. J., & Sharma, A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS pathogens* 2020;16(9), e1008874.
128. Rhodes, J. M., Subramanian, S., Laird, E., Griffin, G., & Kenny, R. A. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of internal medicine* 2021; 289(1), 97–115.
129. Pereira, M., Dantas Damascena, A., Galvão Azevedo, L. M., de Almeida Oliveira, T., & da Mota Santana, J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition* 2021;62(5), 1308–1316.
130. Bayramoğlu, E., Akkoç, G., Ağbaş, A., Akgün, Ö., Yurdakul, K., Selçuk Duru, H. N., et al. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital. *European journal of pediatrics* 2021;180(8), 2699–2705.

131. Heidari, S., Mohammadi, S., Fathi, M., Cigary, S., Alisamir, M., Mirkarimi, M., et al. Association of vitamin D status with COVID-19 disease severity in pediatric patients: A retrospective observational study. Health science reports 2022;5(3), e569.

