



# COVID-19 İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendromlu Çocuklarda Geçici Sinüs Bradikardisi

## Transient Sinus Bradycardia in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19

Rumeysa Yalçınkaya<sup>1</sup>(iD), Meltem Polat<sup>1</sup>(iD), Rüveyda Gümüşer Cinni<sup>1</sup>(iD), Suna Özdem<sup>1</sup>(iD), Zeynep Savaş Şen<sup>1</sup>(iD), Mete Han Kızılkaya<sup>2</sup>(iD), Fatma Nur Öz<sup>1</sup>(iD), Gönül Tanır<sup>1</sup>(iD)

<sup>1</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

**Makale atfı:** Yalçınkaya R, Polat M, Gümüşer Cinni R, Özdem S, Savaş Şen Z, Kızılkaya MH ve ark. COVID-19 ilişkili multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda geçici sinüs bradikardisi. J Pediatr Inf 2021;15(4):231-235.

### Öz

**Giriş:** Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C), kardiyovasküler sistem tutulumu ve disritmiere neden olabilir. Çeşitli aritmiler görülmesine rağmen sinüs bradikardisi nadiren bildirilmiştir. Bu çalışmada MIS-C nedeni ile izlenen hastalarda bradikardi gelişiminin sıklığı ve klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Ağustos 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında MIS-C tanısı alan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. MIS-C tanısı, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tanı kriterlerine göre konuldu. Sinüs bradikardisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** MIS-C tanılı toplam 40 hastanın 7'sinde (%17.5) (iki kız, beş erkek) geçici sinüs bradikardisi görüldü. Ortalama yaş 10.8 yıl (aralık 5.4-13.8 yıl) olarak saptandı. Tüm hastalar başlangıçta intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile tedavi edildi ve altı hastaya ek olarak intravenöz metilprednisolon (MPZ) tedavisi verildi. Sinüs bradikardisi, MIS-C tanısından ortanca dört gün (aralık, 2-6 gün) sonra saptandı ve ortanca dört gün boyunca (aralık, 2-6 gün) devam etti. Yedi hastanın altısında MPZ tedavisinden ortanca 42 saat (aralık, 11-74 saat) sonra bradikardi gelişti ve MPZ dozunun azaltılmasından ortanca 36 saat (aralık, 20-50 saat) sonra düzeldi. Hastaların elektrokardiyogram (EKG) incelemesi sinüs bradikardisi ile uyumlu bulundu. Bradikardi saptandığında tüm hastalar asemptomatik ve uyanıktı. Hastaların hiçbirinde altta yatan kardiyak anomali veya elektrolit bozukluğu saptanmadı. Tüm bradikardi atakları herhangi bir tedavi veya müdahale olmaksızın düzeldi.

### Abstract

**Objective:** Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) may cause cardiovascular involvement and dysrhythmia. Although a variety of arrhythmias may be seen, sinus bradycardia was rarely reported. The aim of this study is to determine the frequency and clinical course of bradycardia in children with MIS-C.

**Material and Methods:** Medical records of patients who were diagnosed with MIS-C between August 2020 and March 2021 were retrospectively evaluated. MIS-C diagnosis was made according to US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria. All patients who had sinus bradycardia were included in the study.

**Results:** Transient sinus bradycardia was observed in 7 of 40 (17.5%) patients (2 girls, 5 boys) with MIS-C. The median age was 10.8 years (range, 5.4-13.8 years). All patients were initially treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) and six out of the seven patients also received intravenous methylprednisolone (MPZ). Sinus bradycardia developed a median of four days (range, 2-6 days) after MIS-C diagnosis and continued for a median of four days (range, 2-6 days). In six of the seven patients, bradycardia was detected a median of 42 hours (range, 11-74 hours) after MPZ treatment and resolved a median of 36 hours (range, 20-50 hours) after tapering MPZ dosage. Electrocardiogram (ECG) of patients showed sinus bradycardia. All patients were asymptomatic and awake when bradycardia was observed. No patients had any underlying structural heart defect or electrolyte abnormalities. Bradycardia episodes resolved without any specific intervention.

### Yazışma Adresi/Correspondence Address

Rumeysa Yalçınkaya

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara-Türkiye

E-mail: rumeysa\_ra@hotmail.com

Geliş Tarihi: 12.05.2021

Kabul Tarihi: 30.06.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 29.12.2021

**Sonuç:** Sinüs bradikardisi, MIS-C'nin kardiyak tutulumuna bağlı olabileceği gibi MPZ tedavisinin bir yan etkisi de olabilir ve herhangi bir tedaviye gerek olmadan kendiliğinden düzelebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bradikardi, çocuk, metilprednizolon, SARS-CoV-2

**Conclusion:** Sinus bradycardia may occur due to the cardiac involvement of MIS-C itself or as a possible side effect of MPZ therapy, which can resolve without any specific treatment.

**Keywords:** Bradycardia, child, methylprednisolone, SARS-CoV-2

## Giriş

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanısı, ateş, sistemik inflamasyon, multisistemik tutulum (en az 2 sistem) ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu ya da COVID-19'a maruziyet öyküsü durumunda konulur (1). Kardiyovasküler tutulum; miyokardit, koroner arter dilatasyonu, ventriküler disfonksiyon ve aritmi gibi geniş bir spektrumda görülür. MIS-C tanılı hastaların %7-60'ında aritmi bildirilmiştir (2). Kalpte ileti blokları, atriyel veya ventriküler taşikardi, ST segment değişikliği ve QT uzaması gibi çeşitli aritmilerle karşımıza çıksa da sinüs bradikardisi nadiren bildirilmiştir. Bu çalışmada, MIS-C tanılı çocuklarda sinüs bradikardisinin sıklığı ve klinik seyirinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntemler

Ağustos 2020 ve Mart 2021 arasında MIS-C tanısı almış 40 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya, sinüs bradikardisi olan yedi hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, bradikardiye ilişkin özellikler [bradikardi zamanı ve süresi, bradikardinin düzelleme zamanı, kullanılan tedaviler ile bradikardi arasındaki ilişki, kalp atım hızı ve elektrokardiyografi (EKG) bulguları] kayıt edildi. MIS-C tanısı aşağıdaki dört kriter varlığında ve ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) kriterlerine göre konuldu:

1. Yaş <21 yıl
2. Aşağıdakilerin tümü dahil MIS-C uyumlu klinik tablo:
  - a.  $\geq 24$  saat süren  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  ateş
  - b. İnflamasyonun laboratuvar kanıtı [aşağıdakilerin bir veya daha fazlası: yükselmiş C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, laktik asit dehidrojenaz (LDH), interlökin 6 (IL-6), yükselmiş nötrofil, azalmış lenfosit ve düşük albümin]
  - c. Multisistem ( $\geq 2$ ) organ tutulumu (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik)
  - d. Hastaneye yatışı gerektiren ağır hastalık
3. Alternatif başka bir tanı olmayışı
4. Mevcut veya geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), antijen testi veya seroloji ile) veya semptom başlangıcından önceki dört hafta içinde COVID-19 tanılı (tanısı kanıtlanmış veya

şüpheli) bireyle temas öyküsü(1).

Tüm hastalar başlangıçta intravenöz immunoglobulin (IVIg, 2 gr/kg) ile tedavi edildi. Ateşin devamı ve/veya IVIG tedavisine rağmen klinik ve laboratuvar kötüleşme durumunda tedaviye intravenöz metilprednizolon (MPZ) (2 mg/kg/gün, iki dozda) eklendi. MPZ tedavisi 40 hastanın 24'ünde (%60) kullanıldı. MPZ dozu beş günlük aralıklarla azaltıldı. Günlük 2 mg/kg/gün ile başlanan doz önce 1 mg/kg/gün'e daha sonra hastalar klinik açıdan iyileştiğinde 0.5 mg/kg/gün'e düşürüldü.

Bradikardi, uyanık durumda kalp hızının yaşa göre 10. percentilin altında olması olarak tanımlandı (3). Uyku esnasında gelişen bradikardi kaydedilmedi. Bradikardi saptandığında EKG ve 24 saatlik Holter EKG incelemesi yapıldı. Tüm EKG'ler 25 mm/saniye kağıt hızında kaydedildi, PR aralıkları kaydedildi ve QTc Bazett formülü ile ölçüldü ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$  aralığı). Tüm çocukların vital bulguları en az 2 saat aralıklarla yaklaşık 12 kez ölçüldü ve kaydedildi.

İstatistiksel analizler, Windows için SPSS (Versiyon 22.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde normallik dağılımı Q-Q plotları ve Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım varlığında gruplar arası karşılaştırmalar Student's t testi ile yapılırken normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İki gruptaki kategorik özelliklerin dağılımları Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. p değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

Kurumumuz Etik Kurulundan etik onay alındı (E-20/12-044).

## Bulgular

Otuz altısında kardiyak tutulum olan toplam 40 hasta kliniğimizde değerlendirildi. Bunlardan 24'ü MPZ ile tedavi edildi. Geçici sinüs bradikardisi 40 hastanın 7'sinde (2 kız, 5 erkek) gözlemlendi. Ortanca yaş 10.8 yıl (aralık 5.4-13.8 yıl) idi. Yedi hastanın tamamı IVIG tedavisi alırken altısı ayrıca MPZ tedavisi de aldı. Sinüs bradikardisi MIS-C tanısından sonra ortanca dört gün içerisinde (aralık 2-6 gün) gelişti ve ortanca dört gün (aralık 2-6 gün) devam etti. IVIG infüzyonunun tamamlanmasından eden ortanca 46 saat (aralık 26-106 saat) sonra bradikardi tespit edildi. Yedi hastanın altısında MPZ tedavi başlangıcından ortanca 42 saat (aralık, 11-74 saat) sonra bradikardi saptandı ve MPZ dozu azaltıldıktan sonra ortanca 36. saatte (aralık, 20-50 saat) bradikardi geçti. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik bulguları ile bradikardi-ilişkili özellikler sunulmuştur. Hastaların ortalama ve en düşük kalp atım hızı, bradikardi epizotları ve tedavileri Şekil 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Geçici sinüs bradikardisi olan hastaların klinik özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7
Yaş (yıl)	5.4	6.2	9	10.8	11.6	12.5	13.8
Cinsiyet	E	E	K	E	K	E	E
Yaşa göre kalp tepe atımı hızı, 10. persentil*	81/dk	74/dk	67/dk	67/dk	67/dk	62/dk	62/dk
Yaşa göre kalp tepe atımı hızı, 1. persentil*	65/dk	59/dk	52/dk	52/dk	52/dk	47/dk	47/dk
<b>Bradikardi ilişkili bulgular</b>							
Bradikardi gelişme zamanı							
Tanıdan sonra	5 gün	3 gün	6 gün	6 gün	4 gün	4 gün	2 gün
Steroid başlanmasından sonra	36 saat	22 saat	64 saat	Steroid tedavisi almadı	48 saat	74 saat	11 saat
IVI infüzyonunun tamamlanmasından sonra	70 saat	26 saat	106 saat	74 saat	41 saat	46 saat	27 saat
Günün hangi saati	07:00	08:00	07:00	08:00	08:00	22:00	07:00
Bradikardi süresi	4 gün	5 gün	4 gün	2 gün	5 gün	4 gün	6 gün
En düşük KH	62/dk	52/dk	50/dk	60/dk	56/dk	54/dk	42/dk
Ortalama KH	72.9/dk	59.6/dk	72.5/dk	73.3/dk	71.5/dk	69/dk	58/dk
EKG bulguları	Sinüs bradikardisi	Sinüs bradikardisi	Sinüs bradikardisi	Sinüs bradikardisi	Sinüs bradikardisi	Sinüs bradikardisi	Sinüs bradikardisi
24-saat Holter EKG incelemesi	Yapılmadı	Normal	Normal	Normal	Yapılmadı	Yapılmadı	Normal
PR aralığı	0.14 sn	0.18 sn	0.14 sn	0.12 sn	0.18 sn	0.16 sn	0.18 sn
Düzeltilmiş QT (QTc)	0.41 sn	0.40 sn	0.41 sn	0.42 sn	0.39 sn	0.37 sn	0.40 sn
Semptomlar	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Bradikardinin düzelme zamanı							
Steroid dozunun 1 mg/kg/güne düşülmesinden sonra	20 saat	50 saat	28 saat	Steroid tedavisi almadı	27 saat	31 saat	41 saat
Ekokardiyografik bulgular	MY, TY, azalmış SV fonksiyonu	MY, azalmış SV fonksiyonu	MY, azalmış SV fonksiyonu	MY, azalmış SV fonksiyonu	MY, azalmış SV fonksiyonu	Koroner arter dilatasyonu, MY, TY, azalmış SV fonksiyonu	MY
Serum elektrolit düzeyleri	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Taburculuk öncesi ortalama KH	100/dk	92/dk	96/dk	96/dk	92/dk	82/dk	78/dk
E: Erkek, EKG: Elektrokardiyografi, IVIG: İntravenöz immunoglobulin, K: Kız, KH: Kalp hızı, MIS-C: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom, MY: Mitral yetmezlik, SV: Sol ventrikül, TY: Triküspit yetmezlik. *3 nolu kaynaktan alınmıştır.							

Bradikardi saptandığında tüm hastalar uyanıktı ve asemptomatikti. Bradikardi epizotlarının çoğu sabah saatlerinde gözlemlendi. Elektrokardiyografik incelemede sinüs bradikardisi saptandı, PR veya QT aralıklarında uzama gözlemlenmedi. Hiçbir hastada yapısal/konjenital kalp defekti ve elektrolit anormallikleri yoktu.

MPZ ile tedavi edilen 24 hastanın 6 (%25)'sında bradikardi gelişti. MPZ tedavisi almayanlarda (n= 16) bradikardi sadece bir hastada (%6.2) görüldü. MIS-C tanılı hastalar bradikardi açısından karşılaştırıldıklarında MPZ tedavisi almış ve almamış olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.126).



**Şekil 1.** Hastaların ortalama ve en düşük kalp atım hızı, bradikardi epizotları ve tedavileri (KH: Kalp atım hızı, IVIG: İntravenöz immunoglobulin, MPZ: Metilprednizolon, p: Persentil).

## Tartışma

MIS-C, kardiyovasküler tutulum ve disritmi ile ilişkili bir durum olarak ortaya çıkmıştır. Anormal kardiyak ritimler, hastaların %7 ile %60'ında bildirilmiştir. En yaygın anormal EKG bulguları, ST segment değişiklikleri, QTc uzaması ve prematür

atriyel veya ventriküler atımlardır (2). Altmış üç MIS-C tanımlı hastanın EKG bulgularını içeren bir çalışmada 13 hastanın (%21) olduğu, bunların 11'inde geçici bradikardi saptandığı ve bradikardi tespit edilen 4 hastada da atriyoventriküler blok (AVB) olduğu bildirilmiştir (4). MIS-C tanımlı 25 çocuğun dahil

edildiği bir başka çalışma ise 14 hastada (%56) EKG anormallikleri saptanmış, bunların 6'sında (%19) birinci derece AVB ve 7'sinde (%28) QTc uzaması olduğu belirtilmiştir (5). Ancak, bu çalışmaların hiçbirinde sinus bradikardisi bildirilmemiştir (4,5). Bizim çalışmamızda ise MIS-C hastalarının %17.5'inde tanının ilk haftasında sinus bradikardisi gözlemlendi.

Çocuklarda bradikardinin en sık sebepleri uyku, ilaç kullanımı, hipoksi, hipotermi ve hiperkalemi. Hafif bradikardi çoğunlukla semptom göstermezken yorgunluk, baş dönmesi ve senkop gözlemlenebilir. Hastalarımızın bradikardi epizotları esnasında vücut ısıları, kan basınçları ve oksijen satürasyonları normaldi. Tüm hastalar uyanıktı ve herhangi bir semptomları yoktu. Çalışmamızda bradikardi saptandığında hastaların uyanık olması, vital bulguları ve elektrolit düzeylerinin normal olması ve bradikardiye sebep olabilecek başka bir neden saptanamaması sebebi ile bradikardinin MIS-C'nin kardiyak tutulumuna veya tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü.

MIS-C'nin tedavisinde IVIG ve steroid kullanılır. IVIG tedavisinin kardiyak yan etkileri nadirdir. Erişkinlerde IVIG tedavisi sonrası sinüs bradikardisi gelişen ve kalp atım hızının 30/dk saptandığı bir olgu sunumu vardır (6) ancak çocuklarda IVIG ilişkili bradikardi bildirilmemiştir. Metilprednizolonun çocuklarda sinus bradikardisine sebep olduğu bilinmektedir. Bradikardinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte hayvan çalışmalarında tek doz MPZ'nin kardiyovasküler  $\beta$  reseptör duyarlılığında depresyona yol açtığı bildirilmiştir (7). Ağır Kawasaki hastalarının dahil edildiği bir çalışmada sadece IVIG ile tedavi edilen ve IVIG + prednizolon ile tedavi edilen hastalar karşılaştırmış ve IVIG + prednizolon grubundaki hastaların kalp atım hızının IVIG grubundakilere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Yazarlar standart prednizolon dozunun bradikardiye sebep olabileceğini bildirmiştir (8). Çalışmamızın bu yayınla bir benzerliği de ek herhangi bir girişime gerek kalmadan tüm bradikardi olgularının düzelmiş olmasıdır.

Steroid tedavisi kesildiğinde veya doz azaltıldığında kalp atım hızının normale döndüğü daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (9). Bu çalışmada beş günlük aralıklarla azaltılan standart protokol ile MPZ tedavisi uygulanmış ve bradikardiyi düzeltmek için ek bir tedavi uygulanmamıştır. Yakın kalp atım hızı takibi sonucunda hasta grubumuzda doz 1 mg/kg/gün'e düşürüldüğünde ortanca 36 saat sonrasında bradikardinin düzeldiği saptandı. Bradikardiye sebep olan steroid dozları çalışmalarda farklılık gösterir. Epileptik nöbetle takipli iki çocuğu değerlendiren bir çalışmada yazarlar, 3.8 mg/kg/gün ve 8 mg/kg/gün dozluk prednizolon tedavisinde bradikardi gelişimi bildirmişlerdir (9). Bir başka çalışma ise 30 mg/kg/gün dozunda MPZ ile tedavi edilen romatizmal bozuklukları olan beş çocukta bradikardinin gözlemlendiğini bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızdaki tüm MIS-C tanılı hastalar 2 mg/kg/gün dozunda intravenöz MPZ ile tedavi edildi. Literatürde bildirilen dozlara göre çok daha düşük doz ile tedavi edilmelerine rağmen yine de bradikardi gözlemlendi.

Sonuç olarak, sinüs bradikardisi MIS-C'nin kendisine bağlı olabileceği gibi, MPZ tedavisinin yan etkisi olarak da görülebilir. MIS-C ile takip edilen hastalarda sinüs bradikardisi gelişimi açısından dikkatli olunmalı ve hastalar yakın takip edilmelidir.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma için Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: E-20/044, Tarih: 03.12.2020).

**Hasta Onamı:** Hasta onamı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - RY, MP, FNÖ, GT; Tasarım - RY, MP, FNÖ; Denetleme - RY, MP, FNÖ, GT; Kaynaklar- Tüm yazarlar; Veri toplanması ve işlenmesi - Tüm yazarlar; Analiz ve yorum - RY, RGC, SÖ, ZSŞ, MHK; Literatür taraması - RY, RGC, SÖ, ZSŞ; Yazıyı yazan - RY, MP, FNÖ; Eleştirel İnceleme - MP, FNÖ, GT.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. [CrossRef]
2. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021;180(2):307-22. [CrossRef]
3. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Macconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: A systematic review of observational studies. *Lancet* 2011;377(9770):1011-8. [CrossRef]
4. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K, Theocharis P, et al. Electrocardiographic changes in children with multisystem inflammation associated with COVID-19: Associated with coronavirus disease 2019. *J Pediatr* 2021;234:27-32.e2. [CrossRef]
5. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, et al. Atrioventricular block in children with multisystem inflammatory syndrome. *Pediatrics* 2020;146(5):e2020009704. [CrossRef]
6. Raheja H, Kumar V, Hollander G, Shani J, Greenberg Y. Intravenous immunoglobulin-induced profound bradycardia in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Ther* 2018;25(5):e572-e4. [CrossRef]
7. Hall ED, Plaster M, Braughler JM. Acute cardiovascular response to a single large intravenous dose of methylprednisolone and its effects on the responses to norepinephrine and isoproterenol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173(3):338-43. [CrossRef]
8. Nagakura A, Morikawa Y, Sakakibara H, Miura M. Bradycardia associated with prednisolone in children with severe kawasaki disease. *J Pediatr* 2017;185:106-11.e1. [CrossRef]
9. Sharma S, Abdelmoity S, Ilyas M. Bradycardia: A rare but significant side effect of oral steroids in patients with epileptic spasms. *Pediatr Neurol* 2020;112:2-4. [CrossRef]
10. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics* 2007;119(3):e778-82. [CrossRef]