




## Derleme | Review article

# ÇOCUKLARDA COVID-19'A İKİNCİL GELİŞEN MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUAR SENDROM

## MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN SECONDARY TO COVID-19

 Eviç Zeynep Başar<sup>1\*</sup>,  Selim Öncel<sup>2</sup>,  Hafize Emine Sönmez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. <sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. <sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



### ÖZ

Koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu, insanda hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile seyretmektedir. Çin'in Wuhan şehrinde 2019'un sonlarına doğru benzer özellikler gösteren atipik pnömoni vakaları bildirilmeye başlandı. Bu vakalarda etkenin yeni bir tip koronavirüs olduğu anlaşıldı ve SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. Tüm SARS-CoV-2 vakalarının %2,1 ila %8,4'ünü pediatrik vakalar oluşturmaktadır. Yetişkinlerden farklı olarak, ciddi solunum yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu tablosu nadirdir. Çocuklarda en sık SARS-CoV-2 ilişkili hastane yatışı akut dönemden 2-4 hafta sonra görülen çocukluk çağıının multisistemik inflammatuar sendromudur. Bu hasta grubunda ateş, döküntü konjonktivit gibi Kawasaki hastalığı benzeri bulgular sıktır. Kawasaki hastalığından farklı olarak sıklıkla yaygın gastrointestinal sistem tutulumuna, lenfopeniye, trombositopeniye ve yüksek B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerine rastlanmaktadır. Bu derleme ile yeni tanımlanan çocukluk çağıının multisistemik inflammatuar sendromu ile ilgili farkındalığı artırmak, kendi deneyimlerimiz ve literatür bilgileri ışığında geliştirdiğimiz tedavi yaklaşımımızı paylaşmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2, çocukluk çağıının multisistemik inflammatuar sendromu, kawasaki hastalığı

### ABSTRACT

Most of the coronavirus infections present with mild upper respiratory tract infection in humans. Atypical pneumonia cases with similar findings began to be reported in Wuhan, China, towards the end of 2019. In these cases, it was understood that the agent was a new type of coronavirus and was named SARS-CoV-2. Pediatric cases account for 2.1% to 8.4% of all SARS-CoV-2 cases. Unlike adults, acute respiratory distress syndrome is rare in children. The most common cause of SARS-CoV-2-associated hospitalization in children is the multisystemic inflammatory syndrome which is seen 2-4 weeks after the acute period. Kawasaki disease (KD)-like findings such as fever, rash and conjunctivitis are common in these patients while unlike KD, gastrointestinal system involvement, lymphopenia, thrombocytopenia and high B-type natriuretic peptide (BNP) levels are frequently observed. In this review, we aimed to increase awareness about the newly defined multisystemic inflammatory syndrome in childhood and to share the treatment algorithm which is developed in the light of our own experiences and literature.

**Keywords:** SARS-CoV-2, multisystemic inflammatory syndrome in childhood, kawasaki disease

## Giriş

Koronavirüs Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesine ait pozitif polariteli, tek iplikçikli bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Zoonotik bir virüs grubudur. Koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu, insanda hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile seyretmektedir. Çin’de 2002 yılında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve 2012’de Suudi Arabistan ile Orta Doğu’da Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS) gibi, insanlarda salgına yol açan nadir koronavirüs çeşitleri de bildirilmiştir.

Çin’in Wuhan şehrinde 2019’un sonlarına doğru, benzer özellikler gösteren atipik pnömoni vakaları bildirilmeye başlandı.<sup>1</sup> Bu vakalarda etkenin yeni bir tip koronavirüs olduğu anlaşıldı ve 11 Şubat 2020’de SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. Tüm dünyada yaygın olarak görülmeye başlayan hastalığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020’de pandemi olarak kabul ettiğini açıkladı.<sup>2,3</sup>

Tüm SARS-CoV-2 vakalarının %2,1 ila %8,4’ünü pediatrik vakalar oluşturmaktadır. Yetişkinlerden farklı olarak, ciddi solunum yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosu çocuklarda nadirdir. Nisan ayında İngiltere’den 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile ilişkili Kawasaki hastalığı (KH) veya toksik şok sendromu benzeri klinik ile hastaneye başvuran çocuk hastaların bildirilmesiyle SARS-CoV-2 pandemisi sırasında SARS-CoV-2’nin çocuklara az zarar verdiği inancı yıkılmıştır. Akut SARS-CoV-2’den sonra görülen bu durum, “çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar sendromu” (*multisystem inflammatory syndrome in childhood*) (MIS-C) olarak adlandırılmış ve dünyanın birçok yerinden vaka serileri bildirilmiştir.

## Epidemiyoloji

Çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar hastalığının, COVID-19 ile ilişkili nadir bir komplikasyon olduğu düşünülmektedir. Yirmi bir yaş altında laboratuvar bulguları ile doğrulanmış SARS-CoV-2 vakalarının insidansı 100.000’de 322 iken aynı dönemde MIS-C vakalarının insidansı 100.000’de 2 olarak saptanmıştır.<sup>4</sup> İngiltere başta olmak üzere tüm Avrupa ve Amerika’dan bildirilen vaka serileri bulunmakla birlikte salgının ilk görüldüğü ülke olan Çin’den bildirilen MIS-C vakalarının nadir olması ilginçtir. Elli yıldır üzerinde çok çalışılmış bir hastalık grubu olmasına rağmen Kawasaki hastalığının etiyojisi henüz net olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2 salgını sırasında ateş, döküntü, konjonktivit ve kardiyak tutulumun eşlik ettiği tablonun sık görülmesi koronavirüslerle KH arasında bir ilişki olabileceği fikrini doğurmuştur. Her ne kadar bazı vakalarda klinik yönden KH’ye benzer bir tablo gelişse de etkilenen yaş grubu, etnik köken ve klinik bulgular, KH’den farklıdır. Bu da MIS-C’de ayırt edici başka bir inflamatuvar patojenezin varlığını düşündürmektedir.

Kawasaki hastalığında vakaların %80’i beş yaşın altındadır; ancak MIS-C tanılı hastalarda ortalama tanı yaşı yaş 8-11’dir. Etkilenen yaş grubundaki fark erken çocukluk dönemindeki aşılamalardan dolayı küçük çocuklarda immün sistemin daha aktif olması ve daha etkin yanıt vermesi, SARS-CoV-2 ile kızamık ve kızamıkçık virüsleri

arasında benzer epitoplara varlığı, hayatın ilk yıllarında diğer koronavirüslerle daha sık temasın çapraz immüniteye neden olması ve küçük çocuklarda düşük anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ADE2) reseptör ekspresyonu gibi hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Klasik KH’de görülen kardiyak tutulumda daha çok koroner arterler etkilenirken, COVID-19’a ikincil gelişmiş MIS-C’li olgularda daha çok miyokardit gözlenmektedir. Laboratuvar bulgularında da bazı dikkat çekici farklılıklar mevcuttur. MIS-C hastalarında KH’den farklı olarak lenfopeniye, trombositopeniye, yüksek B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerine sıklıkla rastlanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda gastrointestinal tutulum sıktır. Klinik farkların nedenlerini incelenmek için yapılan çalışmalarda bağırsak ve miyokarda ADE2 reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir. Virüsün ADE reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmesi ve daha sonra oluşturduğu bağışıklık yanıtı, hastalığın patojenezini anlamada önemlidir.

Epidemiyolojik açıdan dikkat çeken bir diğer konu ise etnik farklılıklardır. Kawasaki hastalığı Asya kökenli çocuklarda daha sık görülmekteyken, MIS-C vakaları Asya kökenli çocuklarda daha nadirdir. Üç büyük vaka serisinde, vakaların %25-40’ının siyahi, %30-40’ının İspanyol, %15-25’inin beyaz, %3-28’inin Asya kökenli olduğu gösterilmiştir.<sup>4-6</sup>

## Patofizyoloji

Virüse ait proteinlerden en çok çalışılanı S proteinidir ve bu protein, konak hücre membranında bulunan ligand için reseptör bağlama alanı içerir. Ayrıca epitoplara, T ve B hücreleri tarafından tanınarak nötralize edici antikor üretimini indükler. Reseptör bağlayıcı etki alanının (domainin) bulunduğu S1 ve konak hücre ile füzyonu sağlayan S2 olmak üzere iki alt ünitesi mevcuttur. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için ana reseptör, hedef hücre zarındaki metalopeptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2’dir. Bu enzim yoğun olarak tip 1 ve tip 2 pnömositlerde, incebağırsak hücrelerinde, böbrek proksimal tübülüs hücrelerinde, arterlerin ve damarların endotelial hücreleri ve diğer dokulardaki arteriyel düz kas hücrelerinde bulunur. S proteini üzerinde bulunan reseptör bağlayıcı alan ile ADE2’nin bağlanması, S proteini üzerinde yapısal değişikliklere neden olur. S2’nin virüs ile füzyonu sonrasında virüs RNA’sı, hedef hücrenin sitoplazmasına girer. Viral enfeksiyonlar sırasında virüsler konakçı hücrelere girdikten sonra, hepsi epitel hücreleri ve makrofaj gibi doğuştan gelen immün yanıtın yerel hücreleri tarafından eksprese edilen model tanıma reseptörleri tarafından tanınır. Hücreye giren tek sarmallı RNA virüslerinin hem endozomal Toll benzeri reseptörler TLR7 ve 8 hem de sitoplazmik model tanıma reseptörleri tarafından saptanması transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ile sonuçlanır. Tetiklenen sitokin salınması, hastalığın seyrinde önemli bir aşamadır.

Hastalarda makrofaj aktivasyon sendromunda (MAS) ya da KH’de olduğu gibi anormal immün yanıt olduğu düşünülmektedir; ancak bu anormal yanıtı tetikleyen mekanizmanın ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Hastaların %60’ında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

testi negatifken SARS-CoV-2'ye karşı antikor varlığı gösterilmiştir. Ayrıca akut enfeksiyon geçiren hastalarla ve MIS-C ile izlenen hastalar arasında viral dizilim açısından da fark görülmemiştir. Bu durum, ana sorunun akut enfeksiyon geçirildikten sonraki dönemde meydana gelen immün disregülasyona bağlı olarak geliştiğini düşündürmektedir.

Vakaların önemli bir kısmında miyokard hasarını destekleyen bulgular vardır. Nedenler arasında, kesin olarak bilinmemekle birlikte sistemik inflamasyon, akut viral miyokardit, hipoksi, stres kardiyomyopatisi veya koroner arter tutulumuna bağlı iskemi bildirilmektedir.

### Bulgular

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklarda klinik seyri çok farklıdır. Akut enfeksiyon sırasında hastaların büyük kısmı asemptomattır veya hafif semptomlar gösterirler. Nadiren altta yatan kronik hastalığı olan çocuklarda mortalite ve morbiditeye neden olabilecek solunum yetmezliği, ARDS, koagülopati, nörolojik semptomlar veya şok gelişebilir. SARS-CoV-2 ile ilişkili ikincil bir durum olan MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklarda nadir görülen bir komplikasyonudur ve büyük çocukların daha sık etkilendiği düşünülmektedir.

Hastalar sağlık kuruluşuna geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iki-dört hafta sonra uzamış ateş, gastrointestinal semptomlar, döküntü, KH benzeri klinik bulgular, miyokard disfonksiyonu ve şok tablosu ile getirilmektedirler. MIS-C, temelde üç tablo ile karşımıza çıkmaktadır: Birinci hasta grubunda ısrarlı ateş ile birlikte baş ağrısı, mide bulantısı gibi bulgulara ek olarak yangı belirteçlerinde yükseklik ve ateş ile seyreden inflamatuvar bir durum mevcuttur. İkinci hasta grubunda komplet ve inkomplet KH benzeri tablo görülür. Üçüncü ve en ciddi grupta ise yangı belirteçleri çok yüksektir ve kalp başta olmak üzere iki ve daha fazla sistem tutulumu vardır.

Hastaların hepsinde ateş mevcuttur. DSÖ, üç günden uzun süren ateşi tanı kriteri olarak kabul ederken Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), 24 saatten uzun süren ateşi tanı için yeterli görmektedir. Feldstein ve arkadaşlarının<sup>5</sup> çalışmasında hastaların %78'inde ateş süresinin beş günden uzun olduğu bildirilmiştir. Ateş tanı sırasında olduğu gibi abartılı sitokin yanıtının izleminde de önemlidir. İkinci sıklıkta karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal belirtiler bildirilmiştir. Hastalarda baskın şikayet karın ağrısı olabilir ve bu hastalar apandisit tanısı alabilir. Öksürük çok nadirdir, solunum sıkıntısı saptanan hastalarda hastalığın akut döneminden farklı olarak, birincil akciğer tutulumundan ziyade ciddi şok tablosu akla gelmelidir. Baş ağrısı, letarji, konfüzyon ve huzursuzluk sık karşılaşılan nörolojik semptomlardır. Hastalar döküntü, konjonktivit, mukoza tutulumu gibi KH'ye benzer bir tablo sergileyebilirler. Hastaların prognozunda önemli bir nokta da miyokard tutulumunun varlığıdır ve hastaların %51-90'ında gösterilmiştir. Hastalar kardiyak aritmiler açısından yakın izlem altında olmalıdırlar. Çocuklarda görülen bulgular ve görülme sıklığı Tablo 1'de yer almaktadır.<sup>4,5,7</sup>

**Tablo 1.** Çocuklarda MIS-C'de görülen bulgular ve sıklığı<sup>4,5,7</sup>

Isırcı ateş	%100
Gastrointestinal bulgular (karın ağrısı, kusma, ishal)	%60-100
Döküntü	%45-76
Konjonktivit	%30-81
Mukoza tutulumu	%27-76
Nörokognitif semptomlar (baş ağrısı, letarji, konfüzyon)	%29-58
Solunum semptomları	%21-65
Miyalji	%8-17
Boğaz ağrısı	%10-16
Lenfadenopati	%6-16

### Değerlendirme ve Tanı

Birçok ipucu MIS-C'nin viral aracılı bir klinik tablo olmadığını ve SARS-CoV-2'ye karşı gecikmiş, düzensiz bir bağışıklık tepkisi olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Vakaların büyük çoğunluğunda iki-dört hafta öncesinde geçirilmiş bir COVID-19 ya da pozitif vaka ile temas öyküsü mevcuttur ve SARS-CoV-2'ye karşı antikorlar pozitifdir. Otuz sekiz derecenin üzerinde ateşle getirilen çocuklarda döküntü, gastrointestinal semptomlar, el ve ayaklarda ödem, oral mukoza değişiklikleri, konjonktivit, lenfadenopati veya nörolojik semptomlardan en az ikisinin varlığında MIS-C'den şüphelenilmelidir.

### Laboratuvar testleri

Birçok vakada anormal kan sayımı, inflamatuvar belirteçlerde yükseklik, troponin ve BNP yüksekliği saptanmıştır. Kawasaki hastalığından farklı olarak, kan sayımında gözlemlenen en çarpıcı anormallik lenfopeni ve trombositopenidir. Lenfopeni neredeyse vakaların %95'inde saptanmıştır. İnflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein (CRP), eritrosit çökme hızı (EÇH), fibrinojen ve D-dimer yükseklikleri de birçok hastada mevcuttur. SARS-CoV-2 vakalarında olduğu gibi plazma sitokin seviyelerinde artış görülmektedir. Bu artış, ciddi organ tutulumu olan vakalarda daha belirgindir. Sitokin fırtınasında en sık kullanılan belirteçlerden olan interlökin (IL)-6'nın yüksek seviyeleri geçmiş çalışmalarda kötü prognoz ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir ve izlem için iyi bir belirteç olarak önerilmektedir. Liu ve ark.<sup>7</sup> tarafından 60 COVID-19 hastası üzerinde yapılan çalışmada bazal IL-6 seviyesinin interstisyel akciğer tutulumu ve yüksek ateş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6 düzeyi tüm hastalarda yüksek olmakla birlikte ciddi vakalarda 2,9 kat daha yüksek saptanmıştır. Ferritin ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ile hiponatremi ve hipoalbuminemi sık karşılaşılan anormal laboratuvar bulgularındandır. Klinik olarak MIS-C tanısından şüphelenilen vakalarda birinci basamakta tam kan sayımı, EÇH, CRP, SARS-CoV-2 PZR (mümkünse seroloji) ve rutin biyokimyasal testler çalışılmalıdır. CRP>5 g/L veya EÇH> 40 mm/saat olan hastalarda lenfopeni, trombositopeni (<150.000/µL), hiponatremi (<135 mmol/L), nötrofil ve hipoalbuminemi bulgularından en az birinin saptanması durumunda ileri incelemeye geçilmelidir. İkinci basamak değerlendirme BNP, troponin, prokalsitonin, ferritin, tprotrombin

zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, D-dimer, fibrinojen, LDH, sitokin paneli, trigliserid, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik değerlendirmeyi kapsamalıdır.

### Ekokardiyografi

Vakaların %50'sine varan bir kısmında farklı seviyelerde kardiyak tutulum gösterilmiştir. Tüm hastalar ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, koroner arter dilatasyonu veya anevrizma, perikardial efüzyon ve mitral kapak yetersizliği açısından değerlendirilmelidir. Bildirilen vaka serilerinde sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonunun KH'ye göre daha sık olduğu vurgulanmıştır.<sup>8</sup>

Hastalık ile ilgili edinilen deneyimler doğrultusunda Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tanı kriterler Tablo 2 ve 3'de yer almaktadır.<sup>9,10</sup>

**Tablo 2.** Dünya sağlık örgütü çocukluk çağıının multisistemik inflamatuvar sendromu vaka tanımı

Dünya Sağlık Örgütü Vaka Tanımı	
Tüm altı kriter karşılanmalıdır.	
1	0-19 yaş arasında
2	Ateş süresi $\geq 3$ gün
3	Çoklu sistem tutulumun klinik bulguları (en az ikisinin varlığı) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit, mukokutanöz inflamasyon göstergeleri (ağız içinde, ellerde ve ayaklarda)</li> <li>▪ Hipotansiyon, şok</li> <li>▪ Kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvülit, koroner arter tutulumu ekokardiyografik bulgular veya troponin/BNP yüksekliği dahil olmak üzere)</li> <li>▪ Koagülopati bulguları (PT ve aPTT'de uzama, D-dimer yüksekliği)</li> <li>▪ Akut gastrointestinal sorunlar (ishal, kusma, karın ağrısı)</li> </ul>
4	Artmış inflamasyon belirteçleri (EÇH, CRP ve prokalsitonin)
5	Bakteriyel sepsis, stafilkoksik/streptokoksik toksik şok sendromu gibi inflamasyonu açıklayacak diğer mikrobiyal hastalıkların dışlanması
6	SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı (aşağıdakilerden herhangi biri) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SARS-CoV-2 için PZR testi pozitifliği</li> <li>▪ Pozitif seroloji</li> <li>▪ Pozitif antijen testi</li> <li>▪ COVID-19 tanılı kişi ile temas</li> </ul>

### Tedavi

Hayati riski olmayan hastalarda tedavi öncesi kesin tanının konulması için kapsamlı değerlendirme sonuçları beklenmelidir. Hafif bulgularla seyreden olgular için immünomodülatör kullanılan ve kullanılmadan yakın takip edilen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir, bu nedenle kesin kabul edilmiş bir tedavi yaklaşımı yoktur. Whittake ve ark.<sup>11</sup> tarafından yapılan çalışmada MIS-C vakalarının %22'sinin destek tedavisi ile iyileştiğini bildirmiştir.

Hastalar yatırılarak inflamasyon belirteçlerinde progresif yükselme, BNP ve troponin yüksekliği açısından yakın izlem altında tutulmalıdırlar. Özellikle D-dimer ve kardiyak belirteçlerde yükseklik olan hastalarda koroner arter tutulumu, miyokardiyal fibrozis, kardiyak ileti bozuklukları gibi uzun dönem komplikasyonlar da göz önüne alındığında immünomodülatör tedavi verilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir. Hayati tehdit eden belirtileri olan hastalara ise şüphelenildiği anda kesin tanı koyulması beklenmeden immünomodülatör tedavi başlanmalıdır.

İmmünomodülatör tedavisinde basamaklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir. İlk basamak tedavide intravenöz immünoglobulin (İVİG) yer almaktadır. Önerilen tedavi rejimi 2 gr/kg tek doz İVİG tedavidir; ancak ekokardiyografik değerlendirmede kardiyak fonksiyonları kötü olan hastalar, yüklenme bulguları açısından yakın izlenmeli ve tedaviye gerekirse furosemid eklenmelidir. Ciddi kardiyak tutulumu olan hastalarda 1 gr/kg/gün olacak şekilde iki güne bölünmüş dozda İVİG tedavisi verilebilir. Hacim yükü yaratacağı için bu hastalara ikinci doz İVİG önerilmemektedir. Şok ve hayati organ tutulumu olan hastalarda MIS-C tedavisinde yardımcı tedavi olarak İVİG ile birlikte 1-2 gr/kg/gün metilprednizolon, tedaviye eklenmelidir. İVİG ve düşük-orta doz metilprednizolona yanıt vermeyen hastalarda, yüksek doz "pulse" metilprednizolon tedavisi (30 mg/kg/gün) düşünülebilir (Tablo 4). MAS özellikleri olan veya İVİG ve glukokortikoidlere dirençli MIS-C tedavisinde, subkütan veya intravenöz yolla anakinra (rekombinan insan IL-1 reseptör antagonisti) (>4 mg/kg/gün) tedaviye eklenmelidir.<sup>12</sup> Tedavinin ne zaman kesilmesi gerektiği net değildir. Hastanın verdiği klinik cevaba, laboratuvar ve kardiyak bulgularının düzelleme hızına bağlı olarak tedaviler azaltılarak kesilir. Düşük doz aspirin tedavisi (3-5 mg/kg) MIS-C hastalarına önerilmektedir ve bu tedaviye tanıdan sonraki dördüncü haftada koroner arterlerinin normal olduğu görülene kadar devam etmesi önerilmektedir. Ancak, aktif kanaması ya da trombosit sayısı 80 000/ $\mu$ L ve altında olan hastalara önerilmemektedir. Tromboz gelişen ya da ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan hastalar için taburculuktan iki hafta sonrasına kadar tedavi edici dozda enoksaparin önerilmektedir. Ancak daha uzun tedavi gereken hastalar da mevcuttur. Bu hastalara antibiyotik başlanıp başlanmaması konusunda net bir görüş yoktur. Antiviral tedavinin ise MIS-C hastalarında etkililiği gösterilmemiştir.

**Tablo 3.** Hastalık kontrol ve önleme merkezi çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar sendromu vaka tanımı

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Vaka Tanımı	
Tüm dört kriter karşılanmalıdır	
1	21 yaş altında
2	Aşağıdakilerden tümü dahil olmak üzere MIS-C ile örtüşen klinik <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ateş 38,0°C ve üzerinde, belgelenmiş ateşin 24 saatten uzun süredir devam etmesi veya 24 saati geçen, subjektif ateş varlığı</li> <li>• Artmış enflamasyonu gösteren laboratuvar testlerinden en az birinin varlığı <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CRP Yüksekliği</li> <li>○ EÇH Yüksekliği</li> <li>○ Fibrinojen yüksekliği</li> <li>○ Prokalsitonin yüksekliği</li> <li>○ D-dimer yüksekliği</li> <li>○ Ferritin yüksekliği</li> <li>○ LDH yüksekliği</li> <li>○ IL-6 yüksekliği</li> <li>○ Nötrofili</li> <li>○ Lenfositopeni</li> <li>○ Hipoalbuminemi</li> </ul> </li> <li>• İki ve daha fazla organ tutulumu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiyovasküler sistem (şok, troponin yüksekliği, BNP seviyesinde yükseklik, anormal ekokardiyografi, aritmi)</li> <li>○ Solunum sistemi (pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)</li> <li>○ Renal tutulum (böbrek yetmezliği)</li> <li>○ Nörolojik tutulum (nöbet, inme, aseptik menenjit)</li> <li>○ Hematolojik tutulum (koagülopati)</li> <li>○ Gastrointestinal tutulum (karın ağrısı, kusma, ishal, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, ileus, gastrointestinal sistem kanaması)</li> <li>○ Cilt tutulumu (eritrodermi, mukozit, döküntü)</li> </ul> </li> <li>▪ Hastane yatışı gerektiren ciddi hastalık</li> </ul>
3	Olası diğer tanılar dışlanmış olması
4	Yakın zamanda veya aktif olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmek veya temas öyküsü (aşağıdakilerden herhangi biri) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SARS-CoV-2 için PZR testi pozitifliği</li> <li>○ Pozitif seroloji</li> <li>○ Pozitif antijen testi</li> <li>○ Semptomların başlamasından önceki dört hafta içinde COVID-19 maruziyeti.</li> </ul>

**Tablo 4.** Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı MIS-C tedavi Yaklaşımı

Çocukluk Çağının Multisistemik İnflamatuvar Sendromunda Tedavi Yaklaşımı					
Hafif		Orta		Ağır	
O <sub>2</sub> ihtiyacı yok Organ yetmezliği yok		O <sub>2</sub> ihtiyacı var Tek organ yetmezliği		Ventilatör ihtiyacı var Çoklu organ yetmezliği Tek organın ağır yetersizliği Vazoaktif ajan ihtiyacı var	
IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Metilprednizolon 2 mg/kg (IV) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		IVIG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Pulse metilprednizolon 30 mg/kg (IV) 3 gün (maksimum 1 g) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)	
Cevap var	Cevap yok	Cevap var	Cevap yok	Cevap var	Cevap yok
AFR normale dönene kadar yatış, destek tedavisi, Enoksaparin devam	Metilprednizolon 2 mg/kg (IV)	AFR normale dönene kadar yatış, metilprednizolon dozu 3 günde bir azaltılacak, Enoksaparin devam	Pulse metilprednizolon 30 mg/kg (IV) 3 gün (maksimum 1 g)	Metilprednisolon 2 mg/kg (IV) ile devam dozu 3 günde bir azaltılacak, Enoksaparin devam AFR normale dönene kadar yatış	Metilprednisolon 2 mg/kg (IV) Anakinra 4 mg/kg/IV (maksimum 100 mg/doz)
Taburcu		Taburcu		Taburcu	
ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta		ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta		ASA 3-5 mg/kg 4-8 hafta	

ASA: asetil salisilik asit, IV: intravenöz, IVIG: intravenöz immunoglobulin, SC: subkutan.\*IVIG tedavisine cevap olmadığı durumlarda ikinci defa önerilmemektedir. Hastada kalp yetmezliği mevcutsa veya aşırı sıvı yükü varsa IVIG 1 g/kg/gün dozajında 2 gün boyunca verilmelidir.\*\*Enoksaparin, tromboz varlığında tedavi dozuna çıkılmalıdır.\*\*\*Tüm hastalara ASA aldıkları için influenza aşısı önerili

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı

EZB, SÖ, HES: Fikir; EZB, SÖ, HES: Tasarım; EZB, HES: Literatür taraması; EZB, SÖ, HES: Yazım; EZB, SÖ, HES: Eleştirel inceleme.

### Kaynaklar

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed December 24, 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Accessed December 24, 2020. <https://www.who.int/directorgeneral/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
4. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-358. doi:10.1056/NEJMoa2021756
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMoa2021680
6. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669-677. doi:10.1016/S2352-4642(20)30215-7
7. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020;111:102452. doi:10.1016/j.jaut.2020.102452
8. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1947-1961. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.056
9. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/202000432.asp> (Accessed on May 15, 2020).
10. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-19> (Accessed on May 17, 2020).
11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369
12. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. doi:10.1002/art.41616