



COVID-19 İLİŞKİLİ PEDIATRİK MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR HASTALIK - TEDAVİ VE SONUÇLAR

COVID-19 RELATED PEDIATRIC MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE: MANAGEMENT AND OUTCOME

Selim Öncel^{1*}

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ORCID ID: Selim Öncel: 0000-0002-5493-1818

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Selim Öncel, e-posta / e-mail: SelimOncel@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.04.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 03.05.2021

Yayın Tarihi / Published: 29.05.2021

Öz

Nisan 2020'de İngiltere'den Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromu benzeri bir klinik tablo ile sağlık kurumuna getirilen çocuk hastaların bildirilmeye başlamasıyla birlikte şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) pandemisi sırasında çocukların yetişkinlerden daha az zarar gördüğü inancı ortadan kalkmıştır.

2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile ilişkili pediatrik multisistem inflamatuvar hastalık (MIS-C) olarak adlandırılan bu klinik antitenin, tanısı şüphe düzeyinde bile olsa, hastanede tedavi edilmesini önermekteyiz.

Yaşamsal tehlikesi bulunmayan çocuklarda MIS-C ölçütlerinin karşılanıp karşılanmadığının saptanması için kapsamlı bir laboratuvar değerlendirmesi yapılmalı, tedavi kararı bu değerlendirmeden sonra verilmelidir. Klinik durumu kritik olan çocuklara ise, hastalıktan şüphelenildiği takdirde, kesin tanı koyulması beklenmeden immünomodülatör tedavi başlanmalıdır.

MIS-C'li çocuklar mümkünse çocuk enfeksiyon hastalıkları, çocuk romatolojisi, çocuk kardiyolojisi, çocuk yoğun bakım ve çocuk gastroenterolojisi yan dal uzmanlarının bulunduğu bir kurumda izlenmelidir.

Henüz tartışmalı da olsa, SARS-CoV-2'nin hava yoluyla bulaşması söz konusu olduğundan, COVID-19 şüpheli hastaların odalarına giren sağlık çalışanlarının hava yolu bulaşına karşı da tedbirli olmalarını öneriyoruz.

Tedavi başlıca intravenöz immünoglobülin, steroid, biyolojik ajan, antitrombotik tedavi ve antimikrobiyal tedaviden oluşmaktadır.

Tedavi süresi kesinlik kazanmamakla birlikte taburculuk için kardiyak işlevlerin normale dönmesi ve son 24 saatte ateş saptanmaması önkoşuldur.

MIS-C'nin prognozu çoğunlukla iyi olup, vaka fatalite hızı %1-2'dir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, COVID-19 ilişkili pediatrik multisistem inflamatuvar hastalık, çocuk, MIS-C, SARS-CoV-2

Abstract

The false impression that children have been less harmed than adults during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic was invalidated as pediatric cases resembling Kawasaki disease and toxic shock syndrome started to be reported from the United Kingdom in April 2020.

We propose that this disease, called coronavirus disease 2019 (COVID-19) related pediatric multisystem inflammatory disease (MIS-C), should be managed in hospital even if the diagnosis is uncertain.

In children who have not life-threatening disease, a comprehensive laboratory evaluation should be performed to determine whether the criteria for MIS-C are met and treatment decision should be made after this evaluation. Immunomodulatory treatment should be initiated without waiting for a definitive diagnosis in critically-ill children if the disease is suspected.

Children with MIS-C should be followed up in an institution with subspecialists of pediatric infectious diseases, pediatric rheumatology, pediatric cardiology, pediatric intensive care, and pediatric gastroenterology, if possible.

We suggest that healthcare workers entering rooms of patients with suspected COVID-19 should be cautious against airborne transmission, although this route is controversial for SARS-CoV-2.

Management primarily consists of intravenous immunoglobulin, steroids, biologicals, antithrombotic drugs, and antimicrobial agents.

Although duration of therapy is debatable, the prerequisites of discharge are restoration of cardiac function and no fever in the last 24 hours.

MIS-C has a favorable prognosis, the case fatality rate being only 1-2%.

Keywords: child; COVID-19; pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related; SARS-CoV-2

Giriş

Nisan 2020'de İngiltere'den 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile ilişkili Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromu benzeri bir klinik ile sağlık kurumuna getirilen çocuk hastaların bildirilmeye başlamasıyla şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV)-2 pandemisi sırasında çocukların erişkinlere göre daha az zarar gördüğü inancı ortadan kalkmıştır.¹ Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan haftalar sonra görülen bu durum, çeşitli kaynaklarda "SARS-CoV-2 ile zaman ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendrom" ("paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2"), "COVID-19-ilişkili pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom" ("COVID-19 related pediatric multisystem inflammatory syndrome") ve "çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom" ("multisystem inflammatory syndrome in children") (MIS-C) gibi değişik şekillerde adlandırılmış ve dünyanın birçok yerinden vakalar bildirilmiştir. Bu yazıda bu klinik antitenin Medical Subject Headings'teki karşılığı olan "COVID-19 ilişkili pediatrik multisistem inflamatuvar hastalık" (COVID-19 related pediatric multisystem inflammatory disease) terimi kullanılacaktır.

Tedavi Ortamı

2019 koronavirüs hastalığı ilişkili multisistem inflamatuvar hastalık belirtileri gösteren çocukların genellikle ileri derecede halsiz olmaları, en azından başlangıçta ciddi bir bakteriyel enfeksiyonu dışlamanın mümkün olmaması ve bazı çocuklarda hızla yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkması nedeniyle tedavi, genellikle hastanede uygulanmaktadır. Belirtileri hafif, fizik muayene bulguları normal olan ve yakın izlemlerinde sorun olmayacak hastaların ayaktan takip edilmesi mümkün olabilir; ancak yazarın tavsiyesi, ideal tedavisi üzerinde henüz fikir birliği sağlanamamış bir hastalık olması itibarıyla, MIS-C'nin, tanısı şüphe düzeyinde bile olsa, hastanede tedavi edilmesi yönündedir.

Tedaviye Başlama Kararı

2019 koronavirüs hastalığı ilişkili pediatrik multisistem inflamatuvar hastalıkta klinik durumun ağır olmadığı durumlarda (yangı bulguları az, kalp tutulumu ve şok bulgusu yok) immünomodülatör kullanılan ve kullanılmadan yakından takip edilen hastaların karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışma mevcut olmadığı için, üzerinde fikir birliğine varılmış bir tedavi yaklaşımı da bulunmamaktadır. Whittaker ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada MIS-C'li hastaların %22'sinin destek tedavisi ile iyileştiği bildirilmiştir.² Yaşamsal tehlikesi bulunmayan böyle çocuklarda MIS-C ölçütlerinin karşılanıp karşılanmadığının saptanması için kapsamlı bir laboratuvar değerlendirmesi yapılmalı, tedavi kararı bu değerlendirmeden sonra verilmelidir. Klinik durumu kritik olan çocuklara ise MIS-C'den şüphelenildiği takdirde, kesin tanı koyulması beklenmeden immünomodülatör tedavi başlanmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) birçok hastanede MIS-C tedavisi için vazoaktif-inotrop skoru (VİS) adı verilen bir puanlama dizgesi kullanılmaktadır. Kurumumuzda MIS-C için kullanmadığımız bu dizgenin formülüne göre VİS, aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:³

VİS = dopamin dozajı (µg/kg/dakika) + dobutamin dozajı (µg/kg/dakika) + 100 × adrenalin dozajı (µg/kg/dakika) + 10

× milrinon dozajı (µg/kg/dakika) + 10.000 × vazopressin dozajı (Ü/kg/dakika) + 100 × noradrenalin dozajı (µg/kg/dakika)

Hastalığın şiddetini belirlemek için VİS'in yanı sıra solunum desteğinin derecesi ve organ hasarı bulguları da kullanılmaktadır.

Hastalar, hastaneye yatırılarak yangı belirteçlerindeki tedrici yükselme, N-terminal pro B-tipi beyin natriüretik peptid (pro-BNP) ve troponin yüksekliği açısından yakın izlem altında tutulmalıdırlar. Özellikle D-dimer ve kardiyak belirteçleri yüksek olan hastalarda koroner arter tutulumu, miyokardiyal fibrozis, kardiyak ileti bozuklukları gibi uzun dönem komplikasyonlarının sık görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda, bu hastalara immünomodülatör tedavi verilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir.

Multidisipliner Yaklaşım

2019 koronavirüs hastalığı ilişkili multisistem inflamatuvar hastalıklı çocuklar, mümkünse

- Çocuk enfeksiyon hastalıkları yan dal uzmanı
- Çocuk romatolojisi yan dal uzmanı
- Çocuk kardiyojisi yan dal uzmanı
- Çocuk yoğun bakım yan dal uzmanı ve
- Çocuk gastroenterolojisi yan dal uzmanı

bulunan bir kurumda izlenmelidir. Tedavi ekibinde özellikle çocuk kardiyoğunun varlığı, hastaların ekokardiyogramlarının değerlendirilmesi açısından elzem olarak görünmektedir. Deneyimlerimize ve literatüre göre, MIS-C'ye eşlik eden veya dışlanması gereken akut apandisit gibi intraabdominal olaylar ve bunların klinik bulgularının değerlendirilmesi açısından çocuk cerrahisi konsültasyonlarına da gereksinim duyulabilmektedir.⁴

Enfeksiyon Kontrolü

2019 koronavirüs hastalığı ilişkili multisistem inflamatuvar hastalıklı her çocuktan SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi yapılmalı ve sonuç negatifse en az 24 saat geçtikten sonra test tekrarlanmalıdır. Biz, kurumumuzda tekrar testlerini 48 saat sonra yapmaktayız.

Polimeraz zincir reaksiyonu testi sonuçları beklenirken akut SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı gerekli kontrol önlemleri alınmalıdır. Bunlar standart izolasyon önlemlerine ek olarak, temas ve damlacık bulaşı önlemleridir. Henüz tartışmalı da olsa, SARS-CoV-2'nin hava yoluyla bulaşması söz konusu olduğundan hasta odalarına giren sağlık çalışanlarının hava yolu bulaşına karşı da tedbirli olmalarını öneriyoruz.^{5,6}

Tedavi

Kawasaki hastalığı belirtileri ve bulguları olup MIS-C ölçütlerine uymayan ve SARS-CoV-2 antikoru bulunmayan çocuklara bilindik Kawasaki hastalığı tedavisi uygulanmalıdır. Kawasaki hastalığı özelliklerini sergileyen MIS-C'li çocukları Kawasaki hastalığı olup tesadüfen SARS-CoV-2 seropozitifliği gelişen hastalardan ayırt etmek güç olabilir.

Yayımlanan vaka dizilerinde MIS-C'li çocuklarda %60'lara varan oranlarda şok görülmektedir.¹ Şok gelişen MIS-C'li çocuklara güncel şok protokolü uygulanır. MIS-C'ye bağlı şokun yüksek olasılıkla sıvı tedavisine yanıt vermeyeceği ve vazoaktif ajan kullanılması gerekebileceği de akılda bulundurulmalıdır.¹

İmmünomodülatör tedavi için basamaklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir:

1. İntravenöz immünoglobülin

Tedavinin ilk basamağında intravenöz immünoglobulin (İVİG) yer almaktadır. Önerilen rejim, 2 g/kg tek doz (azami doz: 100 g) İVİG tedavisidir. Ekokardiyografik değerlendirmede kardiyak fonksiyonları kötü olan hastalar yüklenme bulguları açısından yakından izlenmeli, kardiyak işlevler düzeline kadar İVİG tedavisi ertelenmeli veya İVİG infüzyonu çok yavaş yapılmalı ve tedaviye gerekirse furosemid eklenmelidir.^{7,8} İkinci doz İVİG, Kawasaki hastalarından farklı olarak, hacim yükü yaratabileceği için, MIS-C'li hastalara çoğunlukla önerilmemektedir; ancak refrakter vakalar için verilmesi düşünülebilir. Kawasaki hastalığı ölçütlerini karşılayan, ancak klinik bulguları MIS-C tedavisi vermeye gerek duyulmayacak denli hafif hastalar için de İVİG endikasyonu vardır. Ciddi kardiyak tutulumu olan hastalarda İVİG, iki güne bölünmüş olarak da (1 g/kg/gün) verilebilir.⁷

2. Steroid

İntravenöz immünoglobülin tedavisine yeterli yanıtın gözlenmediği hastalara metilprednizolon verilmelidir. Metilprednizolon dozajı

- Hafif vakalarda (vazopressör gereksinimi olmayan, çok az solunum desteği gerektiren veya organ hasarı bulguları minimal olan vakalar) 1-2 mg/kg/gün (azami dozaj: 60 mg/gün),
- Orta şiddetli vakalarda (önemli miktarda oksijen desteği gereksinimi veya hafif veya izole organ hasarı, VİS≤10) 10 mg/kg'lık (azami dozaj: 1 g/gün) ilk dozu takiben 2 mg/kg/gün (azami 60 mg/gün),
- Şiddetli vakalarda (noninvaziv veya invaziv solunum desteği veya orta-ağır organ hasarı, VİS>10) bir-üç gün boyunca verilecek 20-30 mg/kg/gün'lük ilk dozları takiben 2 mg/kg/gün (azami 60 mg/gün) olarak belirlenmelidir. Yüksek dozaj intravenöz glukokortikoidlere en iyi yanıt alındığı hastalar, şokta olup birden çok inotrop veya vazopressörle tedavi edilmekte olan çocuklardır.⁸ Böyle çocuklara yüksek dozaj steroid, yatıştaki enfeksiyon belirteçleri negatif olmasa bile başlanabilir.⁹ İntravenöz immünoglobülin + metilprednizolon tedavisiyle, tek başına İVİG tedavisinden daha olumlu sonuçlar alınmıştır.¹⁰ İVİG ve düşük-orta dozaj metilprednizolona yanıt vermeyen hastalara üç güne kadar "pulse" metilprednizolon (30 mg/kg/gün) (azami dozaj: 1 g/gün) verilmesi düşünülebilir.

3. Biyolojik ajan

Makrofaj aktivasyon sendromu özellikleri taşıyan veya İVİG ve glukokortikoidlere dirençli MIS-C tedavisinde, subkütan veya intravenöz yolla anakinra (her seferinde 10 mg/kg/doz, günde dört kereye kadar olmak üzere) (azami doz: 100 mg/doz) tedaviye eklenmelidir.⁸ Anakinraya da yanıt yoksa çocuk romatolojisi veya çocuk immünolojisi konsültasyonu yapılarak interlökin (IL)-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörlerine (örn. sırasıyla tosilizumab ve infliksimab) başvurulabilir.¹¹

4. Antitrombotik tedavi

2019 koronavirüs hastalığı ilişkili pediatrik multisistemik inflamatuvar hastalığı aşırı pıhtılaşma eğiliminin başlıca nedeni endotel hasarı ve bunun sonucunda gelişen

immünotromboz, diğer bir deyişle yangısal trombozdur.¹² Bunun dışında immobilizasyon, ventrikül disfonksiyonu, koroner arter anevrizması, mekanik ventilasyon, merkezi ven kateterleri ve beslenme bozuklukları da hiperkoagülabilitenin olumsuz sonuçlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. 2019 koronavirüs hastalığı ilişkili multisistem inflamatuvar hastalıklı çocuklarda tromboz riski bilinmemektedir ve mevcut öneriler, Kawasaki hastalığı ile miyokarditteki deneyimlerimize dayanmaktadır. Antikoagülan endikasyonu ve hangi antikoagülanın tercih edileceği konusunda çocuk hematolojisi veya çocuk kardiyolojisi bölümlerine danışılması uygun olacaktır. Genel olarak, D-dimeri veya fibrinojeni yüksek olan hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmalı, bunun dışında kalan ve Kawasaki hastalığı özelliklerini taşıyan hastalara aspirin (3-5 mg/kg/gün) (azami dozaj: 81 mg) verilmelidir; ancak aktif kanaması ya da trombosit sayısı 80 000/μL ve altında olan hastalara bu tedavi önerilmemelidir. Tromboz gelişen, ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan veya koroner arter z skoru 10'un üzerinde olan hastalar için tedavi dozunda enoksaparin veya varfarin önerilmektedir.

Steroid veya aspirin tedavisi alan hastalara mideyi koruma amacıyla proton pompası inhibitörü (örn. omeprazol) verilmelidir.⁹

On iki yaşından büyük tüm çocuklara basınçlı çorap giydirilmesi yararlı olabilir.⁹

5. Antimikrobiyal tedavi

Bakteri enfeksiyonu dışlanana kadar bütün MIS-C'li hastalara ampirik antibiyotik tedavisi (örn. vankomisin + seftriyaksone) verilmelidir. Antimikrobiyal tedavi, klinik tabloya ve kültür sonuçlarına göre düzenlenir ve değiştirilir. Toksik şok sendromu ölçütlerini karşılayan çocuklarda, hatta şok bulguları olmadan yalnızca döküntüsü olanlar için bile toksin üretimini azaltmak için vankomisin + seftriyaksone kombinasyonuna klindamisin eklenebilir.⁹

Antiviral tedavinin MIS-C hastalarında etkililiği gösterilmemiştir; ancak PZR veya SARS-CoV-2 antikoru pozitif olan hastalarda gereğinde başlanabilir. Antiviral ajan olarak ilk tercih remdesivir olmalıdır.⁹ Kurumumuzda PZR negatif ve antikoru pozitif olan çocuklara Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerini de dikkate alarak antiviral başlamamaktayız.¹³ Antiviral tedavi, ancak akut SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla MIS-C'nin yeterince ayırt edilemediği vakalarda gündeme gelmektedir.

6. İzlem

Tedavinin ne zaman kesilmesi gerektiği kesinlik kazanmamakla birlikte taburculuk için kardiyak işlevlerin normal olması ve son 24 saatte ateş saptanmaması önkoşuldur.⁹ Tedaviler hastanın verdiği klinik yanıt, laboratuvar ve kalp bulgularının düzelmeye hızına bağlı olarak azaltılarak kesilir.⁷ Steroid tedavisi hafif vakalarda iki-üç haftada, orta şiddetli vakalarda altı-sekiz haftada azaltılarak kesilmeli, şiddetli vakalardaki azaltma programı için yan dal konsültasyonu istenmelidir.¹⁴ Amerikan Romatoloji Koleji'nin önerisi bundan farklı olup steroidlerin dozajdan bağımsız olarak iki-üç haftada azaltılarak kesilmesi yönündedir.⁸

Troponin ve pro-BNP yoğun bakımda yatan hastalarda 48 saat aralarla, genel serviste yatan hastalarda haftada bir tekrarlanmalıdır. Elektrokardiyogram ve ekokardiyogram, yoğun bakım hastaları için 48 saatte bir, genel servistekiler için iki haftada bir tekrarlanmalıdır.⁸

Bütün MIS-C geçirmiş çocuklara tanıdan en az 7-14 gün ve daha sonra dört-altı hafta sonra ekokardiyogram önerilmektedir. Akut dönemde kalp tutulumu varsa birinci yıl tamamlandığında ekokardiyogram yinelenmelidir. Çocukta sol ventrikül disfonksiyonu veya koroner arter anevrizması varsa ekokardiyogramlar sık çekilmelidir. Sol ventrikül disfonksiyonu orta-ağır şiddette olan çocuklarda fibrozis ve skar oluşumunu değerlendirmek üzere iki-altı ay sonra kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılması tavsiye edilmektedir.⁸

Kontrendikasyon veya başka bir antikoagülan için endikasyon yoksa hastalara taburcu edilirken asetilsalisilik asit (ASA) [5 mg/kg/gün (azami dozaj: 81 mg/kg/gün)] reçete edilmeli ve hasta iki hafta içinde ekokardiyografi ve steroid azaltılması açısından ilk kontrole çağırılmalıdır. Bir sonraki kontrol, her şey yolunda gittiği takdirde altıncı haftada olmalıdır.⁹

Düşük dozaj ASA tedavisine (3-5 mg/kg) tanıdan sonraki en erken dördüncü haftada koroner arterlerinin normal olduğu görülene kadar devam etmesi önerilmektedir.¹⁴ Birleşik Krallık otoritelerinin önerisi, ASA'ya altı hafta kadar devam edilmesi şeklindedir.⁹ Asetilsalisilik asit başlanan çocuklara Reye sendromundan kaçınmak için ve sağlık önerisi olarak grip aşısı yapılması önerilmektedir; bu konunun birçok kılavuzda ihmal edildiği göze çarpmaktadır.

Enoksaparine taburculuktan iki hafta sonrasına kadar devam edilmesi önerilmektedir; bazı hastalarda bu sürenin uzatılması gerekebilir.⁸

Miyokard işlevlerinin bozulduğu çocuklarda fiziksel etkinlikler kalp işlevi normale dönene kadar, üç-altı ay boyunca kısıtlı olarak yürütülmelidir.¹⁵

7. Prognoz

Prognozu geniş serilerdeki sonuçlarla ortaya koyan yayınların henüz mevcut olmamasına ve çocukların genellikle ileri derecede hasta olarak getirilip ancak yoğun

yangı karşıtı tedavilerle iyileştirilebilmesine karşın, MIS-C'nin büyük çoğunlukla iyi sonuçlanan bir hastalık olduğu söylenebilir.¹⁶

Genellikle ne kadar çok sayıda anormal laboratuvar sonucu varsa hastalık o denli ağır seyretmektedir. Abrams ve ark.'nın 1080 çocuğu kapsayan araştırmalarında şok gelişimiyle birçok etmenin (yüksek D-dimer, troponin, pro-BNP, C-reaktif protein, ferritin ve İL-6; trombositopeni ve lenfopeni) ilişkisi olmasına karşın koroner arter anormallikleri ile yalnızca pro-BNP ve İL-6 derişimlerinin ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁷

2019 koronavirüs hastalığı ilişkili pediatrik multisistemik inflamatuvar hastalığın gerçek uzun erimli prognozu hakkındaki bilgilerimiz henüz yetersizdir; ancak mortalitenin nispeten düşük olduğu söylenebilir: Otuz dokuz çalışmadaki 662 çocuğun değerlendirildiği bir derlemede %1,7 olarak tespit edilen bu oran, Amerika Birleşik Devletleri'nde Mart sonu itibarıyla %1,1 (MIS-C tanımına uyan 3 185 vakanın 36'sı) olarak gerçekleşmiştir.¹⁸

8. Kocaeli Üniversitesi Deneyimi

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde MIS-C'li hastalarımızın tedavisi ve izlemi için uyguladığımız protokol, Çizelge 1'de özetlenmiştir.⁷

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Eylül-Aralık 2020'de izlediğimiz MIS-C'li hastalarımıza uyguladığımız tedaviler Çizelge 2'de gösterilmiştir. İzlenen 24 hastanın 23'ü şifayla taburcu olmuş, ortalama 68,5 (52-140) gün sonra tekrarlanan ekokardiyogramların 22'sinde normal bulgular, birinde sınırdan düşük ejeksiyon fraksiyonu tespit edilmiştir. Bir hastamız ise fulminan miyokardit nedeniyle vefat etmiştir.¹⁹

Bu derleme, yazarmın 26.03.2021 tarihinde 22. Pediatri Günleri ve 3. Pediatri Hemşireliği Günleri Sempozyumu kapsamında yaptığı konuşma esas alınarak yazılmıştır.

Çizelge 1. Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde uygulanan MIS-C tedavi ve izlem protokolü⁷

Hafif		Orta		Ağır	
O ₂ gereksinimi yok Organ yetmezliği yok		O ₂ gereksinimi var Tek organ yetmezliği		Ventilatör gereksinimi var Çoklu organ yetmezliği Tek organın ağır yetmezliği Vazoaktif ajan gereksinimi	
İVİG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		İVİG* 2 g/kg (maksimum 80 g) Metilprednizolon 2 mg/kg (IV) Enoksaparin** 1 mg/kg (SC)		İVİG* 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, enoksaparine devam	Metilprednizolon 2 mg/kg (IV)	AFR normale dönene kadar yatış, metilprednizolon dozu 3 günde bir azaltılacak, enoksaparine devam	"Pulse" metilprednizolon 30 mg/kg (IV) 3 gün (maksimum 1 g)	Metilprednisolon 2 mg/kg (IV) ile devam, dozu 3 günde bir azaltılacak, Enoksaparine 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: Asetilsalisilik asit, IV: İntravenöz, İVİG: İntavenöz immunoglobulin, SC: Subkütan.

*İVİG tedavisine cevap alınmadığı durumlarda ikinci kez önerilmemektedir. Hastada kalp yetmezliği mevcutsa veya aşırı sıvı yükü varsa İVİG 1 g/kg/gün dozajında iki gün boyunca verilmelidir.

**Enoksaparin, tromboz varlığında tedavi dozuna çıkılmalıdır.

***Tüm hastalara ASA aldıkları için influenza aşısı önerilir.

Çizelge 2. Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Eylül-Aralık 2020'de MIS-C'li hastalarımıza uygulanan tedavi¹⁹

Tedavi	Hasta sayısı	(%)
İVİG (tek doz)	24	100
İVİG (iki doz)	1	4,2
Standart dozaj steroid	14	58,3
"Pulse" steroid	4	16,7
ASA	24	100
Düşük molekül ağırlıklı heparin	24	100
Anakinra	2	8,3
İnotrop	3	12,5
Antiviral	2	8,3

İVİG: İntavenöz immunoglobulin, ASA: Asetilsalisilik asit

Teşekkür

Yazar, bu derlemede sözü edilen yerel verileri sağlamadaki katkısı için Doç. Dr. Hafize Emine Sönmez'e teşekkürü bir borç bilir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar, hiçbir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Kaynaklar

- Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527
- 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. *J Am Med Assoc*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369
- Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: An analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual PICU system registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):529-537. doi:10.1097/PCC.000000000000153
- Lishman J, Kohler C, de Vos C, et al. Acute appendicitis in multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e472-e473. doi:10.1097/INF.0000000000002900
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *COVID-19*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>. Published 2021.
- Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet (London, England)*. 2021;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(21)00869-2
- Zeynep AE, Öncel S, Sönmez HE. Çocuklarda COVID-19'a ikincil gelişen multisistemik inflamatuvar sendrom. *Acta Med Nicomedia*. 2021;4(1):29-34.
- 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. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. December 2020. doi:10.1002/art.41616
- Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(2):133-141. doi:10.1016/S2352-4642(20)30304-7
- Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs

- immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Am Med Assoc*. 2021;325(9). doi:10.1001/jama.2021.0694
- Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 in a children's hospital in New York City. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;22(3):e178-e191. doi:10.1097/PCC.0000000000002598
- Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-115. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029
- World Health Organisation. *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline*.; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Accessed April 24, 2021.
- Rimensberger PC, Kneyber MCJ, Deep A, et al. Caring for critically ill children with suspected or proven coronavirus disease 2019 infection: recommendations by The Scientific Sections' Collaborative of The European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(1):56-67. doi:10.1097/PCC.0000000000002599
- American Academy of Pediatrics. COVID-19 Interim Guidance: Return to Sports and Physical Activity. COVID-19 Interim Guidance. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-interim-guidance-return-to-sports/>. Published 2021. Accessed April 23, 2021.
- Davies P. Addressing fundamental questions on MIS-C. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(5):310-311. doi:10.1016/s2352-4642(21)00059-6
- Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(5):323-331. doi:10.1016/s2352-4642(21)00050-x
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States | CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>. Published 2021. Accessed April 9, 2021.
- Başar EZ, Sönmez HE, Öncel S, Yetimakman AE, Babaoğlu A. Multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a single center experience in Turkey. *Turk Arch Pediatr* 2021;56(3): 192-9. DOI:10.5152/TurkArchPediatr.2021.21018