

Multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda hastalık şiddetini etkileyen faktörler

Factors affecting disease severity of multisystem inflammatory syndrome in children

Zahide Ekici Tekin, Müge Sezer, Elif Çelikel, Fatma Aydın, Tuba Kurt, Nilüfer Tekgöz, Cüneyt Karagöl, Serkan Coşkun, Melike Mehveş Kaplan, Nimet Öner, Merve Cansu Polat, Aysun Yahşi, Serhat Emeksiz, Banu Çelikel Acar

Gönderilme tarihi:10.05.2022

Kabul tarihi:14.06.2022

Öz

Amaç: Çocuklarda SARS-Cov-2 enfeksiyonu sonrasında ateş, kardiyojenik şok ve hiperinflamasyon bulguları ile gelişen multisistem inflamatuvar sendrom tablosu yaşamı tehdit edici olabilmektedir. Bu çalışma ile multisistem inflamatuvar sendrom tanısı alan hastaların başvuru şikayet ve sürenin hastalık şiddetine etkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Eylül 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında merkezimizde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) vaka tanımı ile multisistem inflamatuvar sendrom tanısı alan 99 çocuk hasta tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Demografik özellikleri, başlangıç klinik bulguları, başvuru süreleri not edildi. Hastalar yoğun bakım ihtiyacına göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 10 (6-14) ve %62,6'sı erkekti. Tanıdan önceki medyan semptom süresi 4 (3-5) gündü. Başvuru sırasında hastaların tümünde ateş, %81,8'inde gastrointestinal ve %75,8'inde kardiyovasküler tutulum mevcuttu. Ağır ve orta şiddette MİS-C olarak değerlendirilen %56,6 hastanın yoğun bakım gereksinimi oldu. Ateş süresinin uzun olması, sağlık kuruluşuna gecikmiş başvuru, hastanın kardiyovasküler etkileniminin ön planda olması, yüksek inflamatuvar belirteçler, lenfopeni ve trombositopeni varlığı yoğun bakım gereksinimini etkileyen önemli parametreler olarak bulundu.

Sonuç: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili ateş, inflamasyon belirtileri ve organ disfonksiyonu ile karakterize yeni bir hastalıktır. Gecikmiş başvuru ile uzamış ateş, ilk başvuru anında kardiyak ve inflamatuvar belirteçlerin yüksek olması yoğun bakım gereksinimini artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ateş, COVID-19, hiperinflamasyon, kalp yetmezliği, çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MİS-C).

Ekici Tekin Z, Sezer M, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Tekgöz N, Karagöl C, Coşkun S, Kaplan MM, Öner N, Polat MC, Yahşi A, Emeksiz S, Çelikel Acar B. Multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda hastalık şiddetini etkileyen faktörler. Pam Tıp Derg 2022;15:595-602.

Zahide Ekici Tekin, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: zahideekici20@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-5446-667X>) (Sorumlu Yazar)

Müge Sezer, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: muge2202@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9254-9935>)

Elif Çelikel, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: elifcelikel06@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0129-4410>)

Fatma Aydın, Doç. Dr. Ankara Üniversitesi, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: fatma4326@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0003-0306-7473>)

Tuba Kurt, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: drtubakurt@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-3711-8347>)

Nilüfer Tekgöz, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: niluferakpinar@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-2235-4489>)

Cüneyt Karagöl, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: thecuneyt@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-2987-1980>)

Serkan Coşkun, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: dr.serkancoskun27@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2568-9329>)

Melike Mehveş Kaplan, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: melikemehves@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-8012-2774>)

Nimet Öner, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: nimetpatat@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0403-151X>)

Merve Cansu Polat, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: mervegulerpolat@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-3279-8435>)

Aysun Yahşi, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: aysunyahsi@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-7245-2028>)

Serhat Emeksiz, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: serhatemeksiz@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-8951-4774>)

Banu Çelikel Acar, Prof. Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: banuacar@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1808-3655>)

Abstract

Purpose: Multisystem inflammatory syndrome that occurs after SARS-Cov-2 infection with fever, cardiogenic shock and hyperinflammation in children, can be life threatening. In this study, it was aimed to investigate the effects of the complaint and duration at diagnosis on the severity of multisystem inflammatory syndrome in children.

Materials and methods: The medical records of 99 pediatric patients, who were diagnosed multisystem inflammatory syndrome between September 2020 and August 2021 according to Centers for Disease Control and Prevention, were evaluated retrospectively. Demographic features, initial findings, and admission time of patients were noted. Patients were categorized according to intensive care necessity.

Results: The median age of the patients was 10 (2-18) and 62 (62.6%) of patients were male. The median duration before admission was 4 (1-10) days. All patients has fever, 81.8% had gastrointestinal and 75.8% had cardiovascular involvement at admission. The patients (56.6%) who were accepted as severe and moderate MIS-C required intensive care. Prolonged fever, delayed admission, cardiovascular involvement, high inflammatory markers, lymphopenia and thrombocytopenia were found to key parameters determining the need for intensive care.

Conclusion: Multisystem inflammatory syndrome in children is a new disease characterized by fever, signs of inflammation and organ dysfunction associated with SARS-CoV-2 infection. Delayed admission, high cardiac and inflammatory markers at diagnosis increase the need for intensive care.

Key words: Fever, COVID-19, hyper inflammation, cardiogenic insufficient, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

Ekici Tekin Z, Sezer M, Celikel E, Aydın F, Kurt T, Tekgoz N, Karagol C, Coskun S, Kaplan MM, Oner N, Polat MC, Yahsi A, Emeksiz S, Celikel Acar B. Factors affecting disease severity of multisystem inflammatory syndrome in children. Pam Med J 2022;15:595-602.

Giriş

Tüm dünya 2019 yılı sonlarından itibaren SARS-CoV-2 aracılığıyla gelişen korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile karşı karşıya kaldı [1, 2]. COVID-19 erişkinlerde akut solunum yetmezliği, şiddetli akciğer tutulumu ve kardiyovasküler sistemi etkileyen ciddi hastalıklara neden olabilmektedir [3-5]. Buna karşılık, COVID-19 ile enfekte çoğu çocuk ve ergen hastanede yatış gerektirmeyecek kadar hafif belirtilerle hastalığı geçirebilmektedir [6, 7].

Ancak bu süreçte Nisan 2020'nin sonlarında İngiltere'den kardiyovasküler şok, ateş ve hiperinflamasyon ile başvuran Kawasaki hastalığı (KH) ve toksik şok sendromuna (TŞS) benzer bulguları olan çocuklar bildirilmeye başlandı [8]. Ardından benzer vakalar Avrupa ve Amerika'dan da bildirildi. Bu yeni hastalığın KH, TŞS ve makrofaj aktivasyon sendromu/sekonder hemofagositik lenfositosisizle (MAS/sHLH) ile benzerliği dikkat çekiciydi [9-11]. COVID-19 enfeksiyonu ile tetiklenen bu tablo 14 Mayıs 2020'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlandı ve tanı kriterleri yayınlandı [12].

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom çoğunlukla ateş, kardiyak etkilenme ve şiddetli inflamatuvar yanıt temelinde gelişse de farklı klinik tutulumlara da sebep olabilen bir

durumdur. Herhangi bir tanı koydurucu bulgusu ya da tanısal testi mevcut değildir. Ayrıca MIS-C için, CDC, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji (RCPCH) tarafından yapılmış birbirinden farklı vaka tanımları mevcuttur [13, 14].

Bu çalışmada MIS-C tanısı alan hastaların başvuru klinik özellikleri ile hastaneye ulaşmadan önce geçen sürenin değerlendirilmesi ve başlangıç bulguları ile başvuru süresinin hastalığın şiddetine ve yoğun bakım ihtiyacına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Eylül 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında merkezimizde MIS-C şüphesi ile değerlendirilen hastalar geriye yönelik tarandı. SARS-CoV2 antikoruna negatif olan ve çalışma süresince diğer nedenlere bağlı sekonder hemofagositik lenfositosisiz (sHLH)/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. MIS-C tanısı alan 99 çocuk ve ergenin tıbbi kayıtları değerlendirildi.

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromun tanısı için CDC vaka tanımı kullanıldı [12]:

- 21 yaşın altındaki ateşli hastalar (>38.0°C, ≥24 saat veya ≥24 saat süren subjektif ateş),
- İnflamasyonun laboratuvar kanıtları,

- Hastaneye yatış gerektiren iki veya daha fazla organ sisteminin (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik ve/veya nörolojik) tutulumu ve

- SARS-CoV-2 için pozitif test, hastanede yatış sırasındaki pozitif antikor testi veya COVID-19 maruziyetini gösteren epidemiyolojik ilişkinin olması.

Hastalar hastalık şiddetine göre *hafif*, *orta* ve *ağır* olarak sınıflandırıldı. MİS-C'nin şiddeti vazoaktif inotropik skor (VİS), solunum desteğinin derecesi ve organ hasarına göre belirlendi [15, 16]. Vazoaktif gereksinimi olmayan, minimal solunum desteği ihtiyacı olan ve/veya minimal organ hasarı olanlar *hafif* hastalık olarak değerlendirildi. VİS ≤ 10 , ek oksijen gereksinimi olan ve/veya hafif veya izole organ hasarı olanlar *orta* şiddetli hastalık olarak kabul edildi. VİS > 10 , invaziv olmayan veya invaziv ventilatör desteği ihtiyacı olanlar ve/veya orta veya şiddetli organ hasarı olanlar *ağır* hastalık olarak sınıflandırıldı. Ekokardiyografide sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) $< \%50$ olarak ve şiddetli sol ventrikül sistolik disfonksiyonu SVEF $< \%30$ olarak tanımlandı [17]. KH benzer fenotipi olan hastaların tanımlanması için KH tanı kriterleri [18]; MAS/sHLH benzeri fenotipi olan hastaların tanımlanması için ise MAS/sHLH tanı kriterleri [19, 20] kullanıldı.

Hastaların demografik özellikleri, başlangıç klinik bulguları, süreleri, komorbiditeleri, hastaneye başvuru zamanındaki laboratuvar sonuçları, radyolojik bulguları ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. Helsinki deklerasyonuna uygun şekilde yürütülen çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onay verilmiştir.

İstatiksel değerlendirme için SPSS 22. versiyonu kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak tanımlandı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler medyan, çeyrekler arası genişlik (ÇAG) olarak tanımlandı. Kategorik veriler arasındaki fark ki-kare testi, sayısal değerler arası fark non-parametrik Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 99 MİS-C tanılı hastanın medyan yaşı 10 yıl (6-14) ve %62,6'sı

erkekti. Hastalar daha önce sağlıklı olan, kronik hastalığı olmayan çocuklardı. Şikayetlerin başlaması ile başvuru arasındaki medyan süre 4 (3-5) gündü. Hastaların tümünde SARS-CoV-2 antikor pozitifliği; hastaların hiçbirinde RT-PCR ile SARS-CoV-2 pozitifliği saptanmadı. Hastaların %51,5'inin COVID-19 hastasıyla epidemiyolojik bir bağlantısı olduğu öğrenildi. Klinik tablo KH ile uyumlu 42 (%42,4) hasta, MAS/sHLH ile uyumlu 57 (%57,6) hasta mevcuttu.

Başvuru sırasında en sık şikayet ateş (%100), bulantı/kusma (%54,5) ve karın ağrısıydı (%51,5) (Tablo 1). Hastaların %56,6'sında hipotansiyon, %13,1'inde solunum sorunları mevcuttu ve %65,7 hastanın oksijen desteğine, %39,4 hastanın inotrop tedaviye ihtiyacı oldu. İnotrop tedavi alan hastaların %7,1'inin VİS değeri 10'un altında, %32,3'ünün VİS değeri 10'un üstündeydi. Bu parametreler doğrultusunda MİS-C hastalarının %38,4'ü hafif, %29,3'ü orta ve %32,3'ü ağır olarak sınıflandırıldı.

Hastaneye ilk başvuru sırasında interlökin 6 (İL-6), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) en sık bakılan akut inflamasyon belirteçleriydi. Hastaların medyan ESH değeri 42 mm/saat (27-57), medyan CRP değeri 157 mg/L (104-208) olarak saptandı ve diğer hematolojik ve kardiyolojik değerler Tablo 2'de özetlendi.

Abdomen ultrasonografide (USG) hastaların %38,4'ünde karın içi serbest sıvı, %25,3'ünde barsak duvarında kalınlaşma, %8,1'inde akut apandisit saptandı ve 4 hastaya apendektomi yapıp ardından medikal tedavi düzenlendi. Hastaların %16,2'sinde batın USG normal olarak değerlendirildi ve hiçbir hastada hastaneye başvuru anında göğüs USG'de plevral effüzyon saptanmadı.

Hastaların tümüne başvuru sırasında ekokardiyografi yapıldı ve %39,4'ünde normal bulgular, %45,5'inde kapak yetmezliği, %37,4'ünde miyokardiyal sistolik disfonksiyon (SVEF'de azalma veya bölgesel duvar hareket anormallikleri), %20,2'sinde perikardial efüzyon, %9,1'inde koroner arterlerde ekojenite artışı ve %4'ünde miyokardit tespit edildi. Başvuru sırasında medyan SVEF değeri %65 (43-77) olarak saptandı. Hastaların %10,1'inde SVEF $\leq \%50$ bulunurken, başvuru anında SVEF $< \%30$ olan hasta tespit edilmedi.

Tablo 1. Multisistemik inflamatuvar sendromlu çocukların demografik verileri ve hastaneye başvuru şikayet ve bulgularının dağılımı

Yaş (yıl), medyan (ÇAG)	10 (6-14)
Cinsiyet; kız, n (%)	37 (%37,4)
Semptomların başlaması ve hastaneye başvuru arasındaki süre (gün), medyan (ÇAG)	4 (3-5)
Başvuru şikayetleri, n (%)	
<1 gün	7 (%7,1)
Ateş süresi	
2-3 gün	38 (%38,4)
4-5 gün	41 (%41,4)
>5 gün	13 (%13,1)
Gastrointestinal tutulum	81 (%81,8)
Bulantı/Kusma	54 (%54,5)
Karın ağrısı	51 (%51,5)
İshal	34 (%34,3)
Kardiyolojik tutulum	75 (%75,8)
Hipotansiyon	56 (%56,6)
Konjunktival hiperemi	30 (%30,3)
Döküntü	28 (%28,3)
Solunum bulgusu	13 (%13,1)
Lenfadenopati	10 (%10,1)
Göğüs ağrısı	6 (%6,1)

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

Tablo 2. Hastaların ilk başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri, medyan (ÇAG)

Lökosit sayısı ($\times 10^9/L$)	9400 (6850-13700)
Lenfosit sayısı ($\times 10^9/L$)	860 (640-1210)
Trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)	196.000 (133.000-266.000)
ESH (mm/saat) (0-20)	42 (27-57)
CRP (mg/L) (0-5)	157 (104-208)
Fibrinojen (1,7-4,2 g/L)	5,36 (4,5-6,4)
Ferritin (7-140 $\mu g/L$)	252 (155-660)
D-dimer (<0,55 mg/L)	3,06 (1,6-6,2)
Troponin (<45 ng/L)	18 (2,5-88)
NT-pro-BNP (<125 ng/L)	1588 (214-6104)
IL-6 (0,34 pg/mL)	97,85 (42,2-223,75)

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein
NT-pro-BNP: N terminal-pro-brain natriüretik peptid, IL: İnterlökin

Multisistem inflamatuvar sendrom klinik özellikleri gösteren 99 hastanın %56,6'sının çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) izlenmesi gerekti. Hastaneye başvuru gününde ÇYBÜ'nde izlenmesi gereken ve gerekmeyen hastaların klinik özellikleri, semptomların başlangıcından hastaneye başvuru zamanına kadar olan süre ve ilk laboratuvar bulguları Tablo 3'de verilmiştir. Hastaneye başvuru

gününde ÇYBÜ'ne yatırılarak izlenmesi gereken hastaların semptomlarının başlaması ile hastaneye başvurusu arasındaki sürenin ÇYBÜ'nde izlenmeyen hastalara göre daha uzun olduğu görüldü ($p=0,003$). Ayrıca ÇYBÜ ihtiyacı olan hastaların hastaneye başvuru zamanında ÇYBÜ ihtiyacı olmayanlara göre ateşlerinin istatistiksel olarak daha uzun süreli ($p=0,018$), kardiyak tutulumlarının daha fazla ($p<0,001$)

Tablo 3. Çocuk yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların demografik verileri, başvuru bulguları ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	ÇYBÜ'de izlenen hastalar (Orta-ağır MİS-C)	ÇYBÜ'de izlenmeyen hastalar (Hafif MİS-C)	p değeri
Yaş (yıl), medyan (ÇAG)	10 (6-15)	9 (6-13)	0,318*
Cinsiyet; kız, n (%)	24 (%24,2)	13 (%13,1)	0,216**
Semptomların başlaması ve hastaneye başvuru arasındaki süre (gün), medyan (ÇAG)	4 (3-5)	3 (2-4)	0,003*
Başvuru şikayetleri, n (%)			
Ateş			
1-2 gün	8 (%8,1)	16 (%16,2)	
3-4-5 gün	38 (%38,4)	24 (%24,2)	0,018**
>5 gün	10 (%10,1)	3 (%3)	
Gastrointestinal tutulum	45 (%45,5)	36 (%36,4)	0,437**
Kardiyak tutulum	54 (%54,5)	21 (%21,2)	<0,001**
Solunum bulguları	10 (%10,1)	3 (%3)	0,141**
Döküntü	14 (%14,1)	14 (%14,1)	0,501**
Konjunktival hiperemi	17 (%17,2)	13 (%13,1)	0,583**
Hipotansiyon	50 (%50,5)	6 (%6,1)	<0,001**
Oksijen ihtiyacı	54 (%54,5)	11 (%11,1)	<0,001**
Laboratuvar değerleri, medyan (ÇAG)			
Lökosit sayısı	8980 (6670-13225)	10300 (6880-14900)	0,256*
Lenfosit sayısı	800 (585-1098)	1070 (680-1700)	0,012*
Trombosit sayısı	161.500 (116.000-234.000)	240.000 (184.000-287.000)	0,001*
ESH (mm/saat) (0-20)	43,5 (27-54)	39 (23-59)	0,457*
CRP (mg/L) (0-5)	174,5 (127-214)	128 (84-179)	0,005*
Fibrinojen (1,7-4,2 g/L)	5,37 (4,4-6,28)	5,16 (4,63-6,71)	0,0742*
Ferritin (7-140 µg/L)	403 (166-732)	215 (139-497)	0,035*
D-dimer (<0,55 mg/L)	3,49 (1,8-6,63)	2,6 (0,2-4,3)	0,065*
Troponin (<45 ng/L)	42,5 (11,3-244,3)	2,5 (12,5-23)	<0,001*
NT-pro-BNP (<125 ng/L)	2751 (1078,5-8270,5)	334,5 (127,5-2169,8)	<0,001*
İL-6 (0,34 pg/mL)	132 (55-273)	66,2 (32,4-117)	0,005*

* Mann-Whitney U testi ** Ki-kare testi

MİS-C: Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom, ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NT-pro-BNP: N terminal-pro-brain natriüretik peptid

İL: İnterlökin, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

olduğu saptandı. ÇYBÜ'nde yatırılarak izlenmesi gereken hastaların istatistiksel olarak lenfosit ve trombosit sayılarının daha düşük (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,001$) olduğu tespit edildi. CRP, ferritin, troponin, N-terminal pro B-tip natriüretik peptid (NT-pro-BNP) ve interlökin-6 (İL-6) düzeylerinin daha yüksek (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,035$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,005$) olduğu görüldü.

Tartışma

Bu çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası MİS-C gelişen çocukların hastaneye başvuru sürelerinin, başvuru anındaki şikayet ve klinik bulgularının hastalık şiddetine etkisi

değerlendirilmiştir. Hastalık şiddeti orta ve ağır olup ÇYBÜ'nde izlem gerektiren hastaların daha uzun ateş süresi, sağlık kuruluşuna daha geç başvurusu ve daha sık kardiyak etkilenimleri mevcuttu ve bu hastalarda acil serviste hipotansiyonları nedeni ile sıvı ve oksijen desteğine ihtiyaç duyuldu. Laboratuvar parametreleri oldukça yol göstericiydi ve ÇYBÜ gerektiren grupta anlamlı lenfopeni, trombositopeni gözlenirken, CRP, ferritin, troponin, proBNP ve İL-6 değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edildi.

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom tanısı için içeriği farklı tanı kriterleri önerilmiştir

[12-14]. Vaka tanımlarında, süresinde farklılıklar olsa da ateş mutlaka olması gereken tek bulgudur. MİS-C'nin yaygın klinik özellikleri ateş, gastrointestinal semptomlar, mukokutanöz bulgular (döküntü, konjonktivit, ellerde/ayaklarda ödem, kırmızı/çatlak dudaklar), kardiyak tutulum, şoktur [21-24]. Ayrıca, daha az görülmekle beraber şiddetli baş ağrısı, bilinç değişikliği, kraniyal sinir felçleri gibi nörolojik tutulum olmaktadır [25, 26]. Biz de çalışmamızda ateşten sonra en sık gastrointestinal sistem (%81,8) ve kardiyovasküler etkilenme (%75,8) tespit ettik.

Çalışmamızda ağır MİS-C bulguları olan hastaların hastaneye başvuru süresinin daha geç olduğunu ve bu gecikme nedeniyle klinik tablonun daha kötü seyretme konusunda uyarıcı olacağını düşündük. Benzer şekilde ateş süresi uzamış olan hastalarda da MİS-C bulgularının daha ağır olduğunu gördük. Çalışmalarda MİS-C için medyan ateş süresi 4 ile 6 arasında değişmektedir [23, 24, 27]. Çalışmamızda da medyan ateş süresi 4 (ÇAG: 3-5) gündü. Yoğun bakım ihtiyacı olanların ateş süresi (4 gün) olmayanlara göre (3 gün) anlamlı olarak daha uzundu. Bu 1 günlük fark bize hastaların saatler içinde dahi kötüleşebileceğini, bu nedenle ateşi dirençli giden MİS-C olguların yakın izleminin önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda ateşten sonra gastrointestinal sistem belirtileri %60-100 oranıyla 2. en sık tutulum olarak bildirilmektedir [23, 24, 27, 28]. Çalışmamızda hastalarımızın %81,8'inde 2. en sık tutulum olarak gastrointestinal bulguları belirledik ancak bu tutulumun MİS-C hastalık şiddetini artırıcı herhangi bir katkısını gözlemedik.

Başvuru anında olup MİS-C şiddetini etkileyebileceğini gösterdiğimiz diğer klinik bulgular kardiyolojik etkilenme, hipotansiyon ve oksijen ihtiyacının varlığıdır. Kardiyolojik etkilenme hastalarımızda %75,8 oranında 3. en sık başvuru bulgusudur. Pozitif ekokardiografi bulguları, yükselmiş kardiyak laboratuvar belirteçleri, aritmi %50-90 oranlarında yayınlarda bildirilmiştir [23, 24, 27, 28]. Çalışmamızda %60,6 oranında pozitif ekokardiografi bulguları, %82,8 oranında proBNP ve %34,3 oranında troponin yüksekliği gözlemedik. ÇYBÜ ihtiyacı olan hastalarda troponin ve proBNP değerlerini anlamlı olarak daha yüksek tespit ettik.

Dufort ve ark. [29] 95 MİS-C tanılı hastanın hastaneye başvuru sırasındaki klinik belirtilerini şöyle bildirmiştir; hastaların tümünde ateş/titre, %97'sinde taşikardi, %80'inde gastrointestinal semptomlar, %60'ında döküntü, %56'sında konjunktival enjeksiyon ve %27'sinde mukozal değişiklikler bulunmuştur. Çalışmamızda konjunktival hiperemi ile %30,3 oranında ve mukokutanöz durumlar ile %28,3 oranında karşılaştık. Diğer çalışmalarda %27-81 oranında döküntü, mukozal ve konjunktival etkilenim bildirilmiştir [23, 24, 27, 28]. Cilt ve mukozal tutulum açısından ağır ve hafif MİS-C grupları arasında fark gözlemedik.

Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendromda yüksek inflamatuvar belirteçler ve hiperinflamasyon kanıtları yaygın olarak bildirilmiştir [26-30]. Hayatı tehdit eden belirtileri olmayan hastalarda ateşin olası nedenlerinin araştırılmasında testlerin kademeli olarak istenmesi önerilmiştir [31]. Tam kan sayımı, ESH, CRP, kardiyak belirteçleri içerecek şekilde biyokimya, geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı ilk basamakta istenecek testler olmalıdır. İnflamatuvar belirteçleri yüksek olan hastalarda lenfopeni, trombositopeni saptanması MİS-C için uyarıcı olmaktadır. Çalışmamızda 99 MİS-C hastasından %81,1'inde ESH ve %99'unda CRP yüksekliğinin olduğu görüldü. Yine hastaların %82,8'inde lenfopeni, %42,4'ünde trombositopeni olduğu saptandı. Pandeminin sıcak noktalarından olan New York'tan yapılan bir çalışmada başvuru sırasında, şüpheli veya doğrulanmış MİS-C'si olan hastaların %90'ında pro-BNP, %71'inde troponin, %98'inde CRP ve %91'inde D-dimer seviyelerinde yükseklik, %66'sında lenfopeni saptandığı bildirildi [29]. Başlangıç testleri ile MİS-C düşünülen hastalarda tanısal değerlendirmeyi genişletmek hem gereksiz test istemenin önüne geçecektir hem de MİS-C ile karışabilecek diğer tanıların gözden kaçmasını engelleyecektir. Çalışmamızda MİS-C hastalarında lenfopeni, trombositopeni varlığının; CRP, ferritin, İL-6 yüksekliğinin klinik şiddet açısından uyarıcı olduğu gösterildi.

Çalışmanın geriye yönelik tek merkezin verilerini yansıtması kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olan ateş, inflamasyon belirtileri ve organ disfonksiyonu ile karakterize yeni bir

hastalıktır. Toplumdaki COVID-19 piklerinden sonraki 2-6 hafta içinde 3-4 gündür devam eden ateş ile beraber gastrointestinal belirtiler ve dolaşım bozuklukları geliştiren çocuklarda MIS-C'nin öncelikle düşünülmesi uygun olacaktır. Ancak ateş ve gastrointestinal belirtiler ön planda olsa da asıl hayatı tehdit eden faktörlerin kardiyak etkilenme ile şok bulguları olduğu bilinmelidir. Hastaneye başvuru süresinin ve ateşin uzaması ÇYBÜ'de izlem gerekliliğini artırmaktadır. Yine ÇYBÜ gereksinimi olan hastaların başvuru inflamasyon ve kardiyak belirteçleri daha yüksek seyretmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. XINHUANET. New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. Released on 9 January 2020. Available at: http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690570.htm. Accessed November 07, 2021
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
5. Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci* 2020;16:1678-1685. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
6. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
7. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
9. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr* 2020;223:14-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006>
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
11. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1741-1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
12. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: https://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2020/COCA_Call_Slides_05_19_2020.pdf. Accessed November 07, 2021
13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed November 07, 2021
14. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>. Accessed November 07, 2021
15. 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: patient characteristics and an institutional protocol for evaluation, management, and follow-up. *Pediatr Crit Care Med* 2021;22:178-191.
16. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:234-238. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b806fc>
17. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;142:429-436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
18. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on Rheumatic fever, Endocarditis and Kawasaki disease, council on Cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-2771. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>

19. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
20. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a european league against rheumatism/american college of rheumatology/paediatric rheumatology international trials organization collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-489. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208982>
21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
22. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
23. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem Inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021;325:1074-1087. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>
24. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children-united states, february 2020-July 2021. *Clin Infect Dis* 2021:ciab1007. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1007>
25. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:393-398. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>
26. 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;324:259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
27. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* 2020;100:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>
28. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-57. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
29. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, 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. *N Engl J Med* 2020;383:347-358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
30. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:407-408. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa061>
31. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, 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.

Etik kurul onayı: Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 13.10.2021 tarihinde E2-21-908 sayılı ile onay almıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

Çalışma Z.E.T., B.Ç.A., E.Ç., F.A., S.E. ve A.Y. tarafından planlandı. Hasta verileri Z.E.T., M.S., T.K., N.T., C.K., S.C. ve M.M.K. tarafından tarandı. Veri girişleri M.S., N.Ö. ve M.C.P. tarafından yapıldı. Çalışma metni Z.E.T. ve B.Ç.A. tarafından yazıldı tüm yazarlar tarafından okundu.