

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr.Öğr.Üyesi Murat DEVECİ

**COVID-19 İLİŞKİLİ PEDİATRİK MULTİSİSTEM
İNFLAMATUAR HASTALIK (PIMS) TANILI
OLGULARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Melda AKGÜL

EDİRNE 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'a, tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ'ye, hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU'na, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU'na, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ'ye, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK'e, Prof. Dr. Rıdvan DURAN'a, Prof. Dr. Emine Neşe ÖZKAYIN'a, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KARAL'a, Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN'e, Dr. Öğr. Üyesi Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Peren PERK YÜCEL'e, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği çalışanlarına ve bu zorlu süreçte bana destek olan aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PEDİATRİK MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR HASTALIĞI TANIM.....	3
EPİDEMİYOLOJİ	5
ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ	5
KLİNİK BULGULAR.....	11
LABORATUVAR BULGULARI.....	16
TANI	17
AYIRICI TANI.....	21
TEDAVİ.....	25
PROGNOZ	31
GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR.....	70
ÖZET	73
SUMMARY	75
KAYNAKLAR.....	77
EKLER	

SİMGİ VE KISALTMALAR

ACE2	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ASA	:Asetilsalisilik asit
aPTT	:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BNP	:Brain natriuretic peptide
CDC	:Centers for Disease Control and Prevention
CRP	:C-reaktif protein
COVID-19	:Koronavirüs hastalığı 2019
ÇYBÜ	:Çocuk yoğun bakım ünitesi
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ESH	:Eritrosit sedimentasyon hızı
EKG	:Elektrokardiyogram
EKO	:Ekokardiyografi
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
GİS	:Gastrointestinal sistem
IVIG	:İntravenöz immünglobulin
Ig	:Immünoglobulin
IL	:İnterlökin
INR	:International Normalized Ratio
KVS	:Kardiyovasküler sistem
KH	:Kawasaki hastalığı
LMCA	:Sol ana koroner arter
LDH	:Laktat dehidrogenaz

LVEF	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MAS	:Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MIS-C	:Multisystem inflammatory syndrome in children
MPV	:Ortalama trombosit hacmi
NT-pro-BNP	:N-terminal pro b-tipi natriüretik peptid
RT-PCR	:Real time polimeraz zincir reaksiyonu
PIMS	:Pediatrik inflamatuvar multisistem sendrom
PT	:Protrombin Time
SARS-CoV-2	:Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2
TŞS	:Toksik Şok Sendromu
VKI	:Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde, 2019'un sonlarında, benzer özellikli pnömoni vakalarında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs tespit edildi (1). Virüs daha sonra tüm dünyaya yayıldı ve pandemik oranlara ulaştı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), virüsün etken olduğu hastalık için; koronavirüs hastalığı 2019 anlamına gelen COVID-19 hastalığı adını belirledi (2,3).

COVID-19'un erken raporlarında, virüsten etkilenen çocukların çoğunda hafif veya asemptomatik seyirli hastalık geliştiği belirtilse de; nadir durumlarda çocuklar ciddi şekilde etkilenebilir ve klinik belirtiler yetişkinlerden farklı olabilir. Nisan 2020'de Birleşik Krallık'tan ve İtalya'nın Bergamo eyaletinden gelen raporlar; çocuklarda Kawasaki hastalığına, toksik şok sendromuna veya makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) benzer klinik özelliklere sahip bir hastalık belgeledi (4,5). Hastalıktan etkilenen çocuklarda SARS-CoV-2'ye maruz kalındığına dair antikolar mevcuttu. Bu vakaları daha sonra dünyanın diğer yerlerinde de benzer şekilde etkilenen çocukların raporları izledi. Bu durum çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C), pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom (PMIS), SARS-CoV-2 ile geçici ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendromu (PIMS-TS) gibi isimlerle anılmaya başlandı.

PIMS, SARS-CoV-2'ye maruz kaldıktan birkaç hafta sonra çocuklarda dirençli ateş, gastrointestinal, mukokutanöz, kardiyak, nadiren nörolojik ve solunumsal semptomlarla beliren; bazen şok ve uç organ hasarı ile sonuçlanıp yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır. PIMS olgularında; anormal tam kan sayımı bulguları (lenfopeni, nötrofili, hafif anemi, trombositopeni), belirgin şekilde yüksek inflamatuvar belirteçler (C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, IL-6), yüksek kardiyak belirteçler (troponin, BNP veya NT-pro-BNP), hipoalbuminemi, karaciğer enzim yükseklikleri,

yüksek LDH, hipertrigliseridemi görülebilmektedir (6). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından olguların yaş, ateş süresi, organ tutulumu, laboratuvar bulguları ve SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtını içeren tanı kriterleri belirlenmiştir (7,8). Amerikan Romatoloji Derneği tarafından klinisyenlerin deneyimleri ile belirlenen; hastalığa yönelik tanısal algoritma ve tedavi yaklaşımını içeren kılavuzlar yayınlanmıştır (9).

Bu çalışmamızın amacı, 01.01.2020-01.03.2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Pandemi Servisi, Çocuk Genel Servisi ve Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde Pediatrik Multisistem İnflamatuvar Hastalık tanısı ile izlenen olguların geriye dönük çalışma ile; demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi analizlerinin değerlendirilmesidir. Elde edilen verilerle, olguların klinik seyrini etkileyen faktörlerin ortaya konulması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

PEDİATRİK MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR HASTALIĞI TANIM

Coronavirüsler, Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesine ait, hem insanlarda hem de hayvanlarda patojen olabilen bir grup RNA virüsüdür. Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde benzer özelliklere sahip bir dizi pnömoni vakası bildirildi (1). Çinli yetkililer 7 Ocak 2020'de şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adı verilen yeni bir tip koronavirüs'ü etken virüs olarak tanımladı ve bu yeni hastalığa Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Şubat 2020'de koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi (2). Virüs daha sonra tüm dünyaya yayıldı ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu salgını pandemi ilan etti (3).

Hastalığın erken evrelerinde yapılan araştırmalar; yetişkinlerin aksine çocukların virüsü kapma olasılığının düşük olduğunu ve muhtemelen asemptomatik veya hafif bir hastalık seyrine sahip olduğunu destekledi. Bu nedenle pediatrik popülasyonun pandemi sırasında olumlu bir konumda olduğu düşünüldü (10-15). Ancak bu inancın aksine, Nisan 2020'de İngiltere'de artan sayıda Kawasaki Hastalığı (KH) ve Toksik Şok Sendromu'na benzer vakaların görülmesiyle yeni bir endişe ortaya çıktı (16).

Birleşik Krallık'tan (İngiltere), Nisan 2020'de, 10 günlük bir periyotta; ateş, konjonktivit, periferik ödem gibi Kawasaki benzeri semptomları ve ishal, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomları olan sekiz çocuk bildirilmiştir. Bu hastaların tümünde refrakter şok gelişirken, önemli pulmoner semptomlar yoktu. Bu olgular PIMS'in ilk olguları olarak 7 Mayıs 2020 tarihinde "Lancet" dergisinde yayınlanmıştır (4,17).

Bununla birlikte, İtalya'nın Bergamo eyaletinde de Kawasaki benzeri bir hastalık salgını ile SARS-CoV-2 salgını arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildiren rapor 13 Mayıs 2020

tarihinde “Lancet” dergisinde yayınlandı. Tespit edilen bu yeni hastalıkta Kawasaki Hastalığı (KH), Toksik Şok Sendromu (TŞS) ve Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ile klinik benzerlikler fark edildi. Çoğu hastada SARS-CoV-2'ye maruz kalındığına dair antikorlar tespit edildi (5,18).

Diğer Avrupa ülkeleri, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve dünyanın diğer birçok yerinden benzer şekilde etkilenen çocukların bildirilmesiyle, bu hastalığın daha önce düşünüldüğü gibi çocuklarda sadece hafif semptomlarla seyretmediği ortaya çıktı. Vakaların çoğunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü, COVID-19 hastalarıyla yakın temas veya SARS-CoV-2 için pozitif laboratuvar test sonuçları vardı (19-25).

Bu yeni pediatrik hastalık için “Kawashocky”, “Coronasacki”, “COVID-19’lu Çocuklarda Hiperinflamatuvar Şok”, “Pediatrik COVID-19 İlişkili İnflamatuvar Bozukluk (PCAID)”, “Pediatrik Multisistem İnflamatuvar Sendrom (PMIS)” ve “Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)” gibi isimler kullanıldı (26). Birleşik Krallık ve Avustralya’da başlangıçta “SARS-CoV-2 ile Geçici Olarak İlişkili Pediatrik Multisistem İnflamatuvar Sendromu, PIMS-TS” olarak adlandırıldı (27,28). Mayıs 2020’de, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından “Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)” adı verildi (7,29,30). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) kriterlerini karşılayan vakaları raporlamak için bir ulusal sağlık tavsiyesi yayınladı (8).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom (Çocuklarda MIS-C, yenidoğanda MIS-N, erişkinlerde MIS-A), SARS-CoV-2 enfeksiyonunun nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. Vücudun bir veya birden fazla organ sisteminde, özellikle kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde, şiddetli inflamasyon ile karakterizdir. SARS-CoV-2'ye maruz kaldıktan birkaç hafta sonra hastalarda; dirençli ateş, gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma, ishal), mukokutanöz değişiklikler (döküntü, konjonktivit), kardiyak bulgular (miyokardit, sol ventrikül disfonksiyonu) ve nadiren nörolojik semptomların (baş ağrısı, menenjizm) görüldüğü geniş klinik yelpazeye sahip bir durumdur (4,5,19,20,31-33). Hastalığın bazı özellikleri Kawasaki Hastalığı, Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu, Toksik Şok Sendromu ve Sekonder Hemofagositik Lenfositik/Makrofaj Aktivasyon Sendromuna benzerdir (4,5,19,20,23,31,33-35).

Akut SARS-CoV2 enfeksiyonu ile PIMS semptomlarının başlangıcı arasındaki ortalama süre 2-6 haftadır. Ancak literatürde akut enfeksiyondan >6 hafta sonra ortaya çıkan PIMS vakaları da bildirilmiştir (36).

PIMS yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Erken tanı ve multidisipliner yönetim gerektirir. Uygun tedavilerin zamanında başlatılmasıyla hastalık kontrol altına alınabilir ve uç organ hasarı önlenir.

EPİDEMİYOLOJİ

Görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çok merkezli bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan 7780 çocuktan 11'inin, PIMS kriterlerini karşıladığı bildirilmiş ve PIMS insidansı %0,14 olarak raporlanmıştır (37). PIMS'lı 248 kişiden oluşan bir kohort çalışmasında; PIMS insidansı, 21 yaşından küçük kişilerde 1.000.000 kişide, ayda 5.1 kişi ve 1.000.000 SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişi başına, 316 kişi olarak bulunmuştur (9,38).

PIMS, bebeklikten genç erişkinliğe kadar geniş bir yaş aralığında ortaya çıksa da, hastaların tipik olarak okul çağında olduğu bildirilmektedir (4,5,19,20,23,31,32,39,40).

Mayıs 2020-Mayıs 2022 arasında kaydedilen PIMS tanılı 8210 hastayı kapsayan çalışmada medyan yaşı 9 yaş bulundu, hastaların yarısının 5-13 yaşları arasında olduğu, %61'inin erkek cinsiyette olduğu raporlandı (41). Türkiye'de 614 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastaların %57'sinin erkek, medyan yaşı 7,4 olduğu belirtildi (42).

PIMS vakalarının çoğu Avrupa ve ABD'den bildirilmiştir (43,44). Orta Doğu ve Batı Asya'dan bildirilen vaka sayısı; Doğu Asya'dan daha çok, Batı dünyasından daha azdır (43-45). COVID-19 pandemisinin başladığı ve Kawasaki Hastalığı insidansının en yüksek olduğu Asya ülkelerinden çok az PIMS vaka raporunun bildirilmiş olması dikkat çekicidir (34,40).

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yetişkinlere göre daha hafif seyrinin nedenleri araştırılmış ancak sebepler net olarak belirlenememiştir. Timik dokunun fonksiyon farkı, yaşamın ilk yıllarında diğer koronavirüslerle sık temasa bağlı çapraz reaktif bağışıklık, çocukların solunum yollu mukozasında yaygın olarak bulunan diğer virüslerin rekabet yoluyla SARS-CoV2'nin büyümesini sınırlaması, küçük çocukların bağışıklık sisteminin erken çocukluk aşılı nedeniyle daha agresif yanıt vermesi ve virüsün vücuda girmek için kullandığı ACE2 reseptörünün ekspresyonundaki farklılıkları içeren çeşitli teoriler mevcuttur (46,47).

Bilindiği gibi SARS-CoV-2, hücresel bağlanma için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullanır (48,49). ACE2 reseptörü kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, böbrekte eksprese edilir. Genellikle insan alveolar epitel hücrelerinde, ince bağırsak epitel hücrelerinde, arter düz kasında ve vasküler endotel hücrelerinde bulunur (50). Artan kanıtlar,

ACE2 enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir. ACE2 enzim aktivitesinin bozulması; bozulmuş kalp perfüzyonu, vasküler geçirgenlik artışı, vazospazm ve miyokard hasarı ile sonuçlanır (24,51). Bu nedenle, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ACE2 reseptör kaybı da, miyokardiyal hasar sebeplerinden biri olabilir (51,52).

SARS-CoV-2 ve PIMS'in klinik şiddeti ile hastalık tanısı alan çocukların yaşları arasında nispeten doğru orantı olmasının sebeplerine dair birkaç açıklama vardır. Birincisi, daha küçük çocuklar, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin yeniden programlanmasını sağlayan yoğun aşılama prosedürleri tarafından sağlanan daha "eğitimli bir bağışıklığa" sahiptir (53). İkincisi, insan hücre yüzeylerinde SARS-CoV-2 için reseptör görevi gören ACE 2 ekspresyonu, çocuk yaşlarda önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır (54). Üçüncüsü, yaşamın erken döneminde bağışıklık sistemi henüz olgunlaşmamıştır ve PIMS'in patojenik mekanizmasının büyük bir parçası olan hiperinflamatuvar yanıtı geliştirmek için yetersizdir (55).

PIMS immünopatogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte çeşitli teoriler ve çalışmalar vardır. Bazı hipotezler; PIMS'in enfeksiyon sonrasında gelişen bir sendrom değil, kalıcı enfeksiyona bağlı olarak gelişen bir durum olduğunu savunur. Bu hipoteze göre PIMS'da, devam etmekte olan enfeksiyonu tam olarak kontrol edemeyen immün yanıt, intrinsek bağışıklık sisteminde kalıcı aktivasyona yol açar. Bu kalıcı immün inflamatuvar yanıt, SARS-CoV-2'nin edinilmiş bağışıklık sistemine giden tip 1 ve tip 3 interferon yanıt sinyalini, sitokin üretimini bozmadan bloke edebilme yeteneği ile oluşur (56). SARS-CoV-2'nin doğrudan viral enfeksiyon nedeniyle endotel disfonksiyonu geliştirdiğine dair çalışmalar bu hipotezi destekler (57,58).

Genel olarak, PIMS'lı hastaların solunum yollarında virüs saptanmadığı düşünülmektedir. Mart 2020 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında COVID-19 ve PIMS nedeniyle hayatını kaybeden çocuklar üzerinde bir otopsi çalışması yapıldı. Bu çalışmada PIMS tanılı iki hastanın kalp ve beyindeki endotel hücrelerinde, immünohistokimyasal yöntemle SARS-CoV-2'nin varlığı ortaya çıkarıldı. Ek olarak, akut ensefalopati PIMS'lı bir çocuğun beyin dokusunda ve akut kolitli bir çocuğun bağırsak dokusunda SARS-CoV-2'nin varlığı gösterildi (59). Başka bir çalışmadaysa, PIMS tanılı bir hastanın kolon hücrelerinde SARS-CoV-2 spike proteini tespit edildi. Bu bulgu SARS-CoV-2 RNA'sının PIMS'lı çocuklarda haftalarca gastrointestinal kanalda kalarak, gastrointestinal mukoza bariyerinin geçirgenlik artışı ve ağır barsak iltihabından sorumlu olduğunu düşündürdü (60).

PIMS'lı hastaların çoğunda SARS-CoV-2 için IgG antikorları saptanırken, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü ile alınan RT-PCR test pozitifliğinin düşük olmasıysa (23,24,31); PIMS'ın akut viral enfeksiyon sonucu değil, duyarlı çocuklarda kontrolsüz bağışıklık tepkisi sonucu geliştiğini desteklemektedir (61,62).

Doğal Bağışıklık Hücreleri

PIMS hastalarında miyeloid disfonksiyonu ve buna bağlı olarak gelişen antijen sunumunda azalma mevcuttur. Bu duruma, monosit ve nötrofillerdeki CD64 ekspresyonunun ve alarmin ile ilişkili S100A-ailesi genlerinin yüksek; HLA-DR ve CD86 ekspresyonunun düşük olması sebep gösterilmiştir (63,64). Monositlerdeki düşük HLA-DR ekspresyonu, sepsis kaynaklı immüsupresyonun bir belirteci olarak kabul edilir (65,66).

Yapılan çalışmalarda, hastalık tanısı alan çocukların NK (doğal öldürücü) ve CD8+ T hücrelerinin sitotoksikite genlerinde yüksek ekspresyon ve hücre aktivasyonlarında artış tespit edildi. İyileşme dönemindeki PIMS'lı çocuklardan alınan örneklerde ise, T hücre dağılımının yeniden normale döndüğü saptandı (63).

PIMS'lı sekiz çocuğun periferik kan örneklerinde, mononükleer hücrelerinin tek hücreli RNA dizisi araştırıldı. COVID-19 pnömonisi olan dört çocuk ve dokuz sağlıklı yetişkin ile karşılaştırıldığında; PIMS ve COVID-19'lu hastalarda, inflamatuvar sitokinlerin (tip I/II interferonlar, IL-1, IL-6 ve IL-17) ve nükleer faktör (NF)- κ B aktive eden genlerin ekspresyonunda artış saptandı (67). Aynı çalışmada saptanan benzersiz bir monosit/dendritik hücre geni; NF- κ B inhibitörlerinin azalmış gen ekspresyonuna bağlı olarak artan bir nükleer faktör κ B (NF-KB) aktivitesinden ve artmış bir tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) sinyalizasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Bu gen, şiddetli miyokardit oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (67).

PIMS tanılı hastalarda, HLA-DR ve CD4+ T hücre yaşlanmasının bir belirteci olan CD57'nin ekspresyonu Kawasaki tanılı hastalara göre daha fazladır (61,68). Kawasaki hastalarında endotel hasarı ile ilişkili protein seviyeleri, PIMS'lı çocuklara göre daha yüksektir (61). Bu sonuç, Kawasaki hastalığında daha sık görülen koroner arter tutulumunu açıklar (68). Bu farklılıklar; Kawasaki hastalığı ile ilişkili kalıcı anevrizmaların aksine, PIMS'daki koroner arter anevrizmalarının büyük çoğunluğunun 30 gün içinde neden düzeldiğini de açıklayabilir.

PIMS'ın immünopatogenezi, Kawasaki Hastalığı ve COVID-19'dan farklıdır. PIMS hastalarının da serum profili, yüksek interferon-alfa (IFN- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 ve

interferon-gama (IFN- γ) içerir. Fakat COVID-19 hastalarında IL-7 ve IL-8 daha yüksekken, PIMS hastalarında IL-10, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve mikroanjiopatinin göstergesi olan kompleman C5b9 daha çok artmıştır (69). Ayrıca IL-1 ailesi, interferon-gama (IFN- γ) yolu, ve IL-17A ile ilgili çoğu sitokin ve kemokin, şiddetli COVID-19 ile karşılaştırıldığında PIMS hastalarında önemli ölçüde daha yüksektir (70). Kawasaki hastaları, PIMS hastalarına kıyasla daha yüksek IL-6, IL-17A, CXCL10 ve arterit/koroner arter hastalığı ile ilişkili belirteçlere sahiptir (69). Yapılan bir çalışmada; interleukin-17A aracılı hiperinflamasyon yanıtının, Kawasaki Hastalığı olan çocuklarda PIMS'lı çocuklara göre daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca bu çalışmada PIMS hastalarının, Kawasaki hastalığına göre daha yaygın bir endotelial tutulumu olduğu düşünüldü. PIMS'lı çocukların agresif immünomodülatör ve anti-inflamatuar tedavilere iyi yanıt verdiği göz önüne alınarak, hastalık patolojisinde bağışıklık sistemi yerine virüsün kendisinin aracılık etme ihtimalinin düşük olduğu belirtildi (61).

Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (HLH)'da; interferon-gama (IFN- γ) ve onun indüklediği CXCL9, CXCL10 gibi kemokinler ve IL-6, tümör nekroz faktör (TNF) gibi diğer inflammatuar belirteçler PIMS'a kıyasla daha yüksektir (71). Literatürde kemoatraktan kemokin olan CXCL10/IP10 düzeylerinin, sol ventrikül işlev bozukluğu olan PIMS hastalarında daha yüksek olduğu ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilir (72).

T hücreleri

PIMS patogeneğinde T hücrelerinin işlevi de araştırılmıştır. PIMS, SARS-CoV-2 ve soğuk algınlığına özgü koronavirüslere karşı T hücre yanıtlarının araştırıldığı bir çalışmaya göre; PIMS'lı çocuklar SARS-CoV-2'ye normal bir T-hücre yanıtı verir. PIMS'daki T-hücre yanıtının büyüklüğü, çocuklarda ve yetişkinlerdeki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun iyileşme dönemindekine benzerdir (73). SARS-CoV-2'ye özgü CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtlarının analiz edildiği başka bir çalışmada da; PIMS'lı çocukların, COVID-19'dan iyileşen çocuklara kıyasla önemli ölçüde azalmış SARS-CoV-2 CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları gösterildi. Ayrıca, PIMS tanılı çocuklardaki T hücresi tepkileri, sağlıklı çocuklarınkine benzer veya daha düşüktü. Bu durum PIMS'ın gelişiminde daha zayıf bir antiviral T hücre yanıtına işaret olarak görüldü (74).

Hem pediatrik COVID-19 hem de PIMS'da artan T hücre aktivasyonunun rapor edildiği başka bir çalışmaya göre ise; PIMS hastalarında CD4 + T hücre proliferasyonu, pediatrik COVID-19'a benzerdir. Hatta aktivasyonu yetişkin COVID-19'a kıyasla yüksektir. Ayrıca, pediatrik ve yetişkin COVID-19 ile karşılaştırıldığında PIMS'da daha fazla CD8 + T hücresi

vardır (75). Yine benzer başka bir çalışmada da, SARS-CoV-2'ye özgü T hücre yanıtı; PIMS'lı çocuklarda, komplike olmayan SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocuklardan daha güçlü, ama iyileşme dönemindeki yetişkinlerden daha zayıf saptanmıştır (76).

PIMS tanılı bir hastanın immünolojik değerlerinin oluşum sırası incelendiğinde; başta bir sitokin fırtınası, ardından T hücre reseptörü V β 21.3 eksprese eden T hücrelerin genişlemesi (süperantijen) ve T-hücresi aktivasyonu (özellikle CD8 +) gözlemlendi. Ek olarak, IgG üreten hücrelerde (plazmablastlar ve bellek B hücreleri) ve anti-SARS-CoV-2 spike antijene özgü IgG antikor seviyelerinde artış saptandı (77).

Spesifik TCR β -V (T hücre reseptörünün β değişken bölgesi) zincirlerini kullanan bir T hücre alt kümesinin PIMS'da belirgin şekilde genişlediği ve T hücre, B hücre lenfopenisi geliştiği çoğu çalışmada kanıtlanmıştır (63,66,74,75,78,79). Yine aynı birkaç çalışmada; SARS-CoV-2 spike proteininin 839 pozisyonundaki tirozin ikamesinin, virüsün konak T hücre reseptörünün β değişken (V β) bölgesine bağlanmasını güçlendirdiği ve yüksek afiniteli süperantijen benzeri aktivasyona (S_{Ag}) sebep olduğu belirtilir (66,79,80). Bu yüksek afiniteli süperantijen (S_{Ag}) benzeri motifi içeren bölge, şiddetli COVID-19'lu yetişkin hastalarda gözlenen sitokin fırtınasının yanı sıra PIMS'in patogenezesinden de sorumlu tutulmuştur. Konağın T hücre reseptörlerine (TCR) bağlanmak için yüksek bir afinite sergileyen bu bölge, TCR ve CD28 ile etkileşime girdiği bilinen süperantijenik Staphylococcal Enterotoxin B'nin (SEB) bir fragmanına sekans ve üç boyutlu yapı bakımından oldukça benzer bulundu. Bu durum, PIMS ile TSS kliniği arasındaki benzerliğin sebebi olarak düşünüldü (80-82).

Buna karşılık, PIMS hastalarında saptanan TCR β V-21.3 T hücrelerinin spesifik genişlemesi; hafif SARS-CoV-2, Kawasaki hastalığı veya Toksik şok sendromu olan bireylerde ve aynı yaştaki diğer ateşli çocuklarda saptanmamıştır (66).

Antikorlar

SARS-CoV-2 maruziyetiyle tutarlı olarak, PIMS hastalarının plazması, iyileşme yanıtında gözlemlendiği gibi düşük IgM antikor seviyeleri ile birlikte yüksek immünoglobulin G (IgG) seviyelerine sahiptir (83,84). IgG yanıtları arasında, yine iyileşen serolojiye uygun olarak, IgG1 yanıtı baskındır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben PIMS'a yol açan spesifik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Çoğu çalışmada PIMS tanılı çocuklarda SARS-CoV-2'ye bağlanmanın ve nötralize edici antikor yanıtlarının sağlam olduğu bulundu (74,84,85). Ancak başka raporlarda COVID-19 ile karşılaştırıldığında PIMS'da nötralize edici antikor yanıtının azaldığı

belirtilmiştir (83,86). PIMS'da lenfosit sinyal belirteçlerini hedefleyen otoantikorların zenginleştiği de gösterilmiştir (61,83). Hastalarda endotelial glikokaliks bozulma tespit edilmesi ile (87), endotelial doku ve kardiyak dokuya karşı gelişen otoantikorların (83) PIMS'in patogeneğinde rol oynayabileceği teorisi desteklendi.

PIMS'lı çocuklarda SARS-CoV-2'ye karşı güçlü antikor yanıtlarına ek olarak; diğer koronavirüsler, influenza virüsü, RSV, Epstein-Barr virüsü dahil olmak üzere çok sayıda patojene özgü yüksek düzeyde işlevsel antikorlar gözlemlendi. Bu antikor çeşitliliği, hafif-orta şiddetli COVID-19'lu yetişkinlerin antikor profillerine benzerdir. Fakat hastaneye yatmayı gerektiren ciddi COVID-19'lu yetişkinlerde, SARS-CoV-2 dışındaki patojenlere karşı daha sınırlı antikor çeşitliliği vardır (88).

PIMS'in uç organ hasarı özelliği, tedavide IVIG'in etkinliği ve SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki gecikmeli başlangıcı, hastalığın oluşmasında edinilmiş bağışıklığı içeren bir süreci düşündürür. Bu nedenle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ikincil bir oto-reaktif humoral tepkiye yol açtığı düşünülerek otoantikorların PIMS'in patogeneğine katkılarını araştıran çalışmalar yapılmaktadır (61,63,83). PIMS tanılı çocuklarda, intravenöz immünoglobulinlerin uygulanmasından önce alınan örnekler de dahil olmak üzere, dolaşımda artan otoantikor seviyeleri tanımlanmıştır. Otoantikor gelişimi; hiperinflamasyon, miyeloid hücre aktivasyonu, lenfopeni, artan SARS-CoV-2 antikorları ve TRBV11-2 T hücre genişlemesi ile ilişkilendirilmiştir (89).

COVID-19 salgınının zirvesi ile PIMS hastalarının ortaya çıkması arasındaki toplam sürenin 4-5 hafta olması ve çoğu hastada antikor test sonuçları pozitif çıkarken, PCR testlerinin negatif çıkması; PIMS'in patogeneğinde doğrudan viral invazyon yerine; postenfeksiyöz/gecikmiş paraenfeksiyöz mekanizma yoluyla geç ve kontrolsüz bir hiperinflamatuar yanıtın veya sitokin fırtınasının etken olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, devam etmekte olan bir viral replikasyon veya viral süperantijen; hem bağışıklık sistemi işlev bozukluğuna yol açıp, hem de immünopatolojiyi harekete geçiriyor da olabilir (74,80).

Hastalığa yönelik çalışmalar devam etse de PIMS'in patogenezi hala netleştirilememiştir. Klinik ve immünolojik bulgulardaki bu geniş değişkenlik yelpazesi göz önüne alındığında, PIMS'in patogeneğinde muhtemelen coğrafi ve etnik koşullardan etkilenen karmaşık bir immün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (90).

KLİNİK BULGULAR

Pediyatrik şiddetli akut COVID-19 vakalarının çoğu, altta yatan sağlık sorunları olan çocuklarda görülür; ancak PIMS'lı çocukların çoğu önceden sağlıklıdır (91-93). PIMS'da klinik bulgular önemli bir inflamasyon sonucu ortaya çıkar. En yaygın komorbiditeler aşırı kilo, obezite ve astım olarak rapor edilmiştir (19,20,23,31,92,94-96).

Ateş, PIMS olgularının ilk başvurularında en sık görülen semptomdur (19,20,92,94,95,97). PIMS'daki ateş bulgusu; diğer rutin pediatrik hastalıkları olan çocuklardan önemli ölçüde daha yüksek sıcaklık ve daha uzun ateş süresine sahip olması nedeniyle önemli bir belirtidir (9). Ateşe ek olarak; gastrointestinal semptomlar (ishal, karın ağrısı, kusma vb), mukokutanöz bulgular (döküntü, kırmızı ve/veya çatlamış dudaklar, çilek dili veya orofaringeal mukozal eritem, el ve ayakta ödem vb), kardiyorespiratuar semptomlar ve nörolojik semptomlar (baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, meningismus) görülebilir (6,9,19,20,23,92,97-99). Bu semptom ve bulgular diğer enfeksiyöz hastalıklarla veya onkolojik/inflamatuar durumlarla da ortaya çıkabilir, spesifik değildir (9,99).

Gastrointestinal sistem, tüm yaş gruplarında en sık tutulan organ sistemidir. İkinci sırada genellikle kardiyovasküler sistem tutulumu gelir (19,20,31). İlk raporlar, PIMS spektrumunun en şiddetli bileşenini temsil ettiği için, kardiyak tutulumun insidansı şu ankinden daha fazla olarak belirlenmiş görünmektedir (9). Dermatolojik ve mukokutanöz bulgular küçük çocuklarda, adölesanlara göre daha sık bulunsa da hastaların çoğunda rapor edilmiştir (19,92,100). Kardiyak ve nörolojik tutulumun adölesanlarda, küçük çocuklara göre daha yaygın olduğu belirtilir (19,100). Hastaların bir kısmı, sistemik hiperinflamasyon/vazodilatasyon veya miyokardiyal tutulumla bağlı kardiyak disfonksiyondan kaynaklanan hipotansiyon ve şok ile başvurur; sıklıkla inotropik destek verilerek yoğun bakım ünitesine kabul edilmesini gerektirir (19,20,23,31,100). PIMS'da solunum semptomları belirgin bir özellik değildir, ancak bazı çocuklarda şok veya kardiyojenik pulmoner ödem ve nadiren doğrudan pulmoner tutulum nedeniyle solunum semptomları olabilir. Bazı hastalarda solunum sıkıntısına bağlı noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon gerektirebilir (6,23,100,101). Seröz effüzyonlar (plevral, perikardial, peritoneal), akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, nadiren epididimo-orşit ve yeni başlangıçlı Tip 1 diyabet de PIMS hastalarında bildirilen diğer durumlardır (6,19,23,92,101-105). Mezenterik, servikal, aksiller, subpektoral gibi bölgede bildirilen lenfadenopati, PIMS'dan etkilenen çocuklarda yaygın bir inflamasyon belirtisi olarak kaydedilmiştir (92,101,106-108).

Kardiovasküler Bulgular

Kardiak tutulum, PIMS'ı şiddetli akut COVID-19'dan ayırmaya yardımcı olan temel özellik olarak görülmüştür (6). Kardiyak değerlendirme için; elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzim tetkikleri (troponin, BNP, NT-proBNP) ve ekokardiyografi (EKO) önerilir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda; Kawasaki hastalığı bulguları olmayan hastalarda bile kardiak tutulum saptanması nedeniyle, PIMS ile başvuran tüm hastalara ekokardiyografi yapılmasının önemine dikkat çekilmektedir (20).

Ventrikül disfonksiyonu, kapak disfonksiyonu, miyokardit, perikardit/perikardiyal effüzyon, koroner arter dilatasyonu/anevrizması, aritmi, elektriksel iletim anormallikleri, tromboembolik komplikasyonlar ve pankardit, PIMS'ın kardiyak komplikasyonları olarak farklı insidanslar ile tanımlanmıştır (6,92,101,106,109-116).

Çoğunlukla, hafif veya orta derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile seyreden akut miyokardiyal disfonksiyon en yaygın ekokardiyografik bulgudur (6,92,110,117,118). Sıvı resüsitasyonu, inotrop tedavisi, mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren vazoplejik veya kardiyojenik şok tabloları da bildirilmiştir (6,23,97,101). Hastalardaki endotelial disfonksiyonun; kardiak tutulum derecesi ve şok şiddeti ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (119,120).

PIMS'da EKG bulgusu olarak nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri, QTc segmentinde uzama, atriyal ve ventriküler ektopik atımlar ve daha az sıklıkla; 1. derece, 2. derece, 3. derece atrioventriküler blok, supraventriküler ve ventriküler aritmi, geçici sinüs bradikardisi görülebilir (6,121-123). Brugada paterni, atrial fibrilasyon, refrakter şoklu aritmi, aritmik miyokardit ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (EKMO) tedavisi sırasında gelişen persistan ventriküler aritmiler PIMS hastalarında bildirilen diğer nadir durumlardır (4,23,109,118,121,124). Literatürde, başlangıçta miyokard enfarktüsü düşündüren ST değişiklikleri gösteren bir PIMS hastasının tekrarlayan seri EKG'ler ve ekokardiyografi ile miyoperikardit tanısı aldığı da raporlanmıştır (125).

PIMS'da kardiyovasküler hasarın altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Miyokardiyal hasarın; doğrudan viral kardiyomiyosit toksisitesi, mikrovasküler disfonksiyon, iskemi kaynaklı olabileceği ve/veya şiddetli sistemik inflamasyon, akut strese kaynaklandığı varsayılmaktadır (100,117). Koroner arter dilatasyonunun; KH'nda olduğu gibi arteriyel duvarın inflamatuvar hücreler tarafından tahrip edilmesinden veya yüksek derecede proinflamatuvar bir ortamdaki vazodilatasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. PIMS'da tanımlanan koroner belirtilerin nispeten hafif ve hızlı düzelen özellikte olması,

koroner arter dilatasyonunun proinflamatuvar ortam kaynaklı olduğu düşüncesini desteklemektedir (109,113,117).

Yapılan çalışmalarda Klasik KH'dan farklı olarak PIMS'da; koroner arterlerin, hastalığın erken evrelerinde korunabileceği bulunmuştur (113,126). Ayrıca, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) normal olan hastalarda bile subklinik miyokardiyal disfonksiyonu düşündüren miyokardiyal deformasyon bulguları saptandı. LVEF azalmış hastaların akut döneminde eşlik eden sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu da tespit edildi. LVEF azalmış hastaların taburculuk sonrası erken dönem takibinde sol ventrikül sistolik fonksiyonları düzelse de sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun devam ettiği gösterildi (126,127). Bu veriler, LV sistolik fonksiyonunun geleneksel ölçümleri normal olduğuunda bile subklinik miyokard hasarının devam edebileceğini göstermektedir (117).

Çok merkezli bir çalışmada izole koroner arter tutulumu olan PIMS hastalarında, Kawasaki hastalığının tipik özelliklerinden olan; daha genç yaş, lökositoz, trombositoz, normal ferritin düzeyi, dev koroner arter anevrizmaları, tromboz, şok ve yoğun bakıma yatış olmaksızın miyokard enfarktüsü gelişme olasılığı daha sık gözlenmiş. İzole miyokardiyal tutulumu olan hastalardaysa; daha büyük başlangıç yaşı, karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren trombositopeni, hipoalbuminemi, hipoproteinemi, belirgin yüksek troponin, ferritin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), LDH, D-dimer seviyeleri ve yoğun bakımda tedavi gerektiren şok oranında yükseklik saptanmış (128). Diğer epidemiyolojik çalışmalarda da; daha küçük çocukların KH benzeri özelliklerle ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğu, daha büyük çocukların ise miyokardit ve şok geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (9,19,20).

Gastrointestinal Bulgular

Gastrointestinal tutulum, PIMS'ın en belirgin özelliğidir. Karın ağrısı, ishal ve kusma gibi akut gastroenterit veya inflamatuvar barsak hastalığını andıran semptomlar öne çıkan semptomlar arasındadır (6,92,93,97,101,129). Bazen PIMS bulguları akut apandisit taklit edip gereksiz cerrahi girişimlere sebebiyet verebilir, bazen de her iki durum aynı anda ortaya çıkabilir (130-134). Bazı PIMS hastalarında karaciğer enzim yükseklikleri veya pankreatik enzim yükseklikleri görülebilir, hastalarda pankreatit gelişebilir (135-137). Karın ultrasonografi ve karın-pelvis bilgisayarlı tomografi ile saptanan sonuçlar arasında; apandisit, barsak duvar kalınlaşması, safra kesesi duvar kalınlaşması, safra çamuru, hipoekoik dalak lezyonları, dalak infarktı, hepatosplenomegali, karaciğer yağlanması, asit, pankreasta büyüme,

renal ekojenite artışı, idrar kesesi duvar kalınlaşması, mezenterik lenfadenopati, plevral efüzyonlar, enterokolit, bazen terminal ileit/kolit gibi ciddi durumlar raporlanmıştır (6,92,106,107,112,135,138). Karında en sık görülen görüntüleme bulgularının asit, mezenterik inflamasyon, barsak duvar kalınlaşması, hepatosplenomegali, periportal ödem ve ekojenik böbrekler olduğu belirtilir (138-140).

Mukokutanöz Bulgular

PIMS hastalarının mukokutanöz bulguları çeşitlilik gösterir. En sık görülen bulgular; öncelikle döküntü ve konjonktival konjesyon olmak üzere, palmoplantar eritem, dudaklarda hiperemi, dudak çatlakları, periorbital eritem ve ödem, çilek dili, malar eritemdir (19,23,141-143). Eritematöz müköz membranlar en sık görülen oral bulgudur; diğerleri oral ülseratif lezyonlar (aftöz stomatit), kuru, şiş, çatlak dudaklar ve çilek dilidir (144). PIMS hastalarındaki döküntüler çoğunlukla makulopapüler tiptedir (145,146). Bunun dışında PIMS hastalarında saptanan döküntüler; purpurik, morbilliform, ürtikeryal, skarlatiniform ve retiküler formlar da dahil olmak üzere geniş bir morfolojik yelpazeye sahiptir. Bazı hastalarda lokalize akrofasyal tutulum gözlenirken, bazı hastalarda daha yaygın veya farklı bölgelerde lokalize olabilen döküntüler vardır (141,146-148). Nadir olarak bildirilen diğer cilt bulguları; ürtikeryal vaskülit, skrotal ülser, gangrenöz lezyon, HSP benzeri palpabl purpura ve cilt biyopsisinde gösterilen lenfositik infiltrattır (141,149-151).

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) skarının eritem ve sertleşmesi Kawasaki Hastalığının karakteristik bulgularından biridir ve bebeklik döneminde BCG aşısının zorunlu olduğu ülkelerde tanı için faydalıdır. Literatürde BCG skarında eritem ve endurasyon saptanan bir PIMS vakasından da bahsedilmektedir (152).

Hematolojik Bulgular

COVID-19 enfeksiyonu yaygın endotel hasara ve yüksek fibrinojen, D-dimer, Faktör VIII seviyesi ve düşük antitrombin III ile sonuçlanan pıhtılaşma aktivasyonuna neden olur. Bu yüzden derin ven trombozları, pulmoner emboli, arteriyel tromboz, mikrovasküler tromboz ve felçler dahil olmak üzere yüksek oranlarda tromboembolik olaylarla ilişkilendirilmiştir. PIMS hastalarında da pıhtılaşma aktivasyonu (yüksek D-dimer, yüksek fibrinojen), inflamasyon, çoklu organ disfonksiyonu (örn. LVEF azalması) kanıtı vardır ve yetişkin akut COVID-19 hastaları gibi yüksek tromboemboli riskine sahip olabilir (26).

Literatürde, trombotik komplikasyonların PIMS'da, akut COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklara göre daha yaygın olduğu belirtilmektedir (100). PIMS, COVID-19 ve asemptomatik SARS-CoV-2 pediatrik hasta grupları arasında yapılan çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında da; trombotik olaylar en yüksek insidansla PIMS hastalarında saptanmıştır. Tromboz ile anlamlı şekilde ilişkili bulunan durumlar; yaş ≥ 12 , malignite, santral venöz kateter varlığı ve PIMS olarak bildirilmiştir (153).

Literatürlerde serebral arter enfarktüsü, intrakardiyak trombüs (sağ atrial trombüs, sol ventrikül trombüsü, sağ ventrikül trombüsü, pulmoner arter trombüsü), dalak enfarktüsü, pulmoner emboli, radyal arter trombozu, üst/alt ekstremitte derin ven trombozu, serebral venöz sinüs trombozu, akut iskemik inme, akut hemorajik inmeyi kapsayan tromboembolik durumların bildirildiği PIMS tanılı hastalar mevcuttur (94,106,114-116,153-155). Ayrıca bir PIMS hastasında EKMO tedavisi sırasında gelişen orta serebral arter enfarktüsü ve sol frontal subaraknoid kanamadan da bahsedilmiş; hastalarda SARS-CoV-2'ye bağlı tromboemboli riskinin yanı sıra EKMO tedavisinin komplikasyonlarına da dikkat çekilmiştir (156).

Ek hematolojik bulgular arasında lenfopeni, nötrofili, anemi, trombositopeni, pansitopeni, hemoliz ve periferik yaymada saptanan şistositler, burr hücreleri vardır (6,97,101,117,153,157,158).

Nörolojik Bulgular

PIMS hastalarında görülen en yaygın nörolojik semptom ve bulgular baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, menenjizm, akut ensefalopati, aseptik meningoensefalitdir (159,160). Görme sorunları, fotofobi, sinirlilik, diazartri/disfaji, serebellar ataksi, azalmış reflekslere yol açan periferik nöropati, proksimal kas güçsüzlüğü, kranial sinir paralizi, diplopi diğer nörolojik bulgulardan bazılarıdır (6,92,101,161,162). Menenjit, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, psödotümör serebri, akut serebellit, inme veya ani intrakraniyal kanama, üveit, koma, felç, nöbet, demiyelinizan hastalık ve transvers miyelit; PIMS hastalarında daha az sıklıkta görülen nörolojik tutulumlardır (6,94,162-167). Daha nadir olarak da; orta serebral arter enfarktüsü, ağır ensefalopati, MSS demiyelinizasyonu, iskemik beyin enfarktüsü, akut fulminan beyin ödemi, akut hemorajik nekrotizan ensefalomiyelit, ADEM (akut dissemine ensefalomiyelit) benzeri lezyonlar, RESLES (geri dönüşümlü splenial lezyon sendromu) ve Guillain-Barre sendromu bildirilmiştir (6,103,112,161,168-170).

Solunumsal Bulgular

Şiddetli akut COVID-19 hastalarında solunum semptomları sık görülür ancak PIMS hastalarında solunum semptomları nadirdir (91). Yine de nefes darlığı, taşipne, öksürük, hipoksi ve solunum sıkıntısı olan bazı hastalar bildirilmektedir (92). Çoğu hastanın bakılan ilk akciğer grafisinde normal bulgular vardır (6,138). Bazı hastalarda akciğer grafileri veya toraks bilgisayarlı tomografide (BT); plevral effüzyon, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği veya kardiyojenik pulmoner ödem bulguları, kompresyon atelektazisi, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile uyumlu buzlu cam dansitesi, pnömoni ile uyumlu asimetrik parankim konsolidasyonları görülmüştür (6,106,107,112,138).

Çok merkezli bir vaka serisinde, PIMS'li hastaların göğüs radyografilerinde şiddetli akut COVID-19'lu çocuklara göre plevral effüzyona daha sık rastlanmıştır. Ayrıca hem akciğer grafilerinde hem de toraks BT'de; buzlu cam dansitelerinin her iki grupta da yaygın bir bulgu olduğu kaydedilmiştir (6,117).

PIMS hastalarında primer akciğer tutulumu kaynaklı mekanik ventilatör desteği nadiren bildirilmektedir. Hastalar öncelikle kardiyak disfonksiyon kaynaklı solunum sıkıntısı nedeniyle invaziv olmayan veya invaziv mekanik ventilatör desteği gerektirir (26,97,100,101,117).

LABORATUVAR BULGULARI

PIMS'dan şüphelenilen hastalarda, inflamasyon kanıtı aramak ve kardiyak, renal, hepatik fonksiyonları değerlendirmek için laboratuvar testleri yapılmalıdır. Yapılan testler ayrıca SARS-CoV-2 için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve serolojiyi de içermelidir. Ek olarak, hastalar benzer bir kliniğe yol açabilecek diğer enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan durumlar açısından değerlendirilmelidir (6).

Hastalarda saptanan laboratuvar anormallikleri şunları içerir: anormal tam kan sayımı bulguları (lenfopeni, nötrofili, hafif anemi, trombositopeni), belirgin şekilde yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP, ESH, D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, IL-6), yüksek kardiyak belirteçler (troponin, BNP veya NT-proBNP), hipoalbuminemi, hafif derecede yükselmiş karaciğer enzimleri, yüksek LDH, hipertrigliseridemi (6).

İnflamatuvar belirteçler ve kardiyak belirteçler PIMS'a özgü değildir. Fakat hastalığın şiddeti ile laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişkileri inceleyen birçok çalışma vardır. Bir vaka serisinde, şok gelişen çocuklarda daha yüksek CRP, nötrofil sayıları, troponin ve NT-proBNP saptanırken; daha düşük lenfosit sayıları ve albumin düzeyi saptandı (23). Çok merkezli bir kesitsel çalışmada, ÇYBÜ'ne yatış riski ile; yüksek D-dimer seviyesi, yüksek fibrinojen

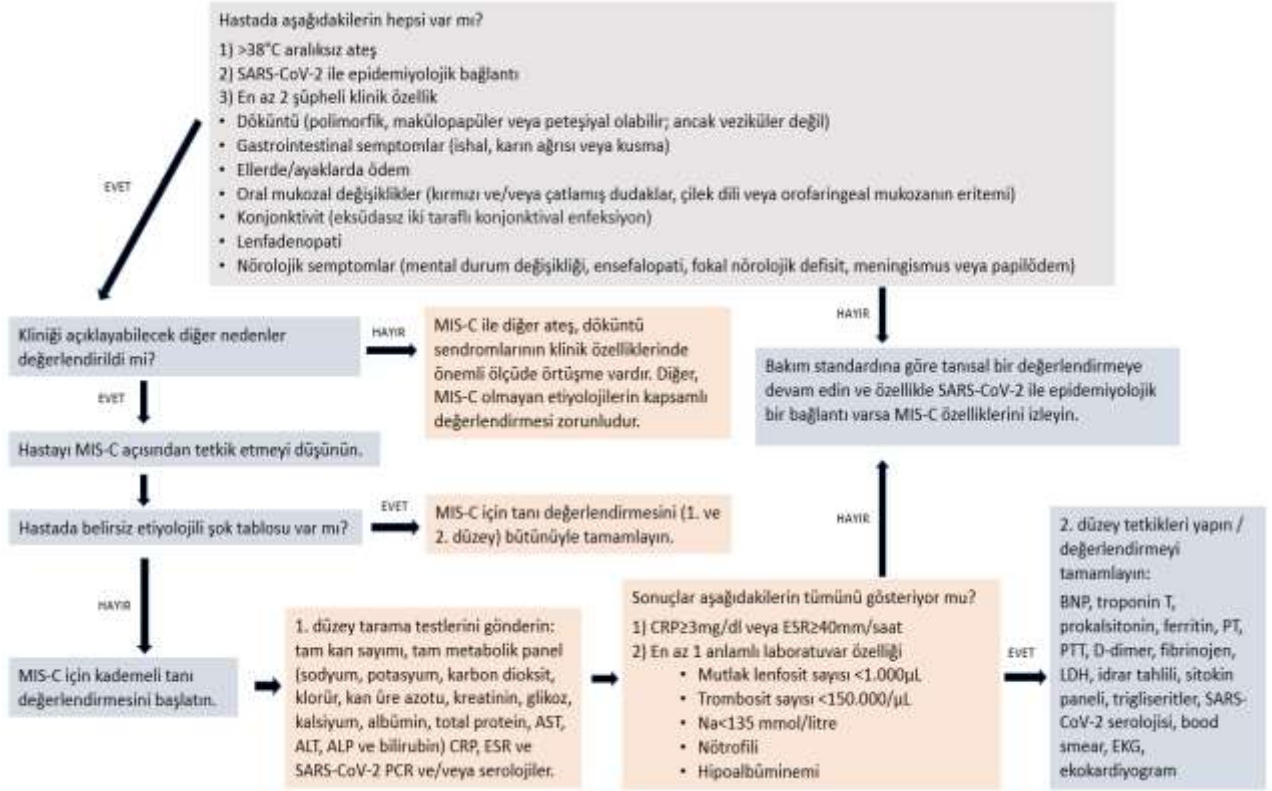
seviyeleri, hasta yaşının daha büyük olması, INR ve aPTT uzaması ve düşük trombosit sayısı arasında anlamlı bir ilişkili bulundu (171). Bir retrospektif süveyans çalışmasında ÇYBÜ'ne yatış riskini belirlemede; CRP, D-dimer, ferritin, troponin, BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yardımcı olabileceği belirtilmektedir (172). Bir meta analizde de, şiddetli PIMS hastalarında, şiddetli olmayan PIMS hastalarına kıyasla daha yüksek lökosit, CRP, D-dimer ve ferritin seviyeleri gösterilmiştir (173).

Tutulan organ sistemi ile laboratuvar bulgularının ilişkisini inceleyen çalışmalar da devam etmektedir. Kesitsel bir çalışmada; ağırlıklı olarak sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu ile başvuran hastaların hastanede kalış süresi daha uzun, lenfosit ve trombosit sayıları daha düşük, NT-proBNP, troponin-I, D-dimer ve CXCL10/IP10 düzeyleri daha yüksek bulunmuş (72). Başka bir çalışmada da; LVEF azalmış hastalarda, kardiyak belirteçler (troponin-I ve NT-proBNP) ve bazı akut faz reaktanları (prokalsitonin ve ferritin) anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (127). Prospektif bir kohort çalışmasında da; döküntüsü olan çocuklarda, döküntüsü olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek nötrofil sayısı, CRP, prokalsitonin, troponin seviyeleri ve daha düşük lenfosit sayısı, albümin seviyeleri raporlanmış (148).

TANI

Hayatı tehdit eden belirtileri olmayan hastalarda kademeli bir tanısal değerlendirme önerilir. Bu hastaların 1.düzye değerlendirmelerinde anlamlı laboratuvar sonuçları saptanması halinde hastalarda tam bir tanısal değerlendirmeye (2.düzye testler) geçilir. 1.düzye testler, çoğu klinikte kolayca ulaşılabilen laboratuvar tetkiklerinden oluşur [tam kan sayımı, biyokimya testleri (serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri), ESH, CRP, SARS-CoV-2 testi PCR veya seroloji]. Bu nedenle, 2.düzye testlere geçmek için çocukların yüksek ESH ve/veya CRP düzeylerine ve en az 1 diğer destekleyici laboratuvar özelliğine sahip olması gerekir (lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, hiponatremi veya hipoalbüminemi gibi). 2.düzye testler, tamamlanması için ek süre gerektiren daha karmaşık testleri kapsar. Fizik muayenede yaşamsal bulgularda anormallik saptanan hastaların veya kalp tutulumu belirtileri olan çocukların; 2.düzye testleri tamamlanırken destekleyici bakım için hastaneye yatırılması gerekecektir. Ek olarak; lenfopeni, trombositopeni ve CRP yükseklik derecesinin ciddi hastalığı öngörebileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar vardır ve bu laboratuvar bulguları olan çocuklar yakından izlenmelidir. Bazı hastalar ateş, eritem, sistemik inflamasyon ile başvurur ve başka organ hasarı olmaz. Bu çocukların yakından izlenmesi gerekirken, her zaman hastaneye yatırılmaları gerekmez. Bu nedenle bazı durumlarda; genel durumu iyi olan, yaşamsal bulguları

normal seyreden ve fizik muayenesi normal olan çocuklar; yakın klinik takip sağlanabildiği sürece ayaktan tanısal değerlendirmeler için uygun kabul edilebilir (9). Hastaların tanısal değerlendirmesi için Amerikan Romatoloji Koleji tarafından bir algoritma hazırlanmış ve CDC, DSÖ tarafından PIMS tanı kriterleri oluşturulmuştur (Şekil 1, Tablo 1) (7-9).



Şekil 1. PIMS’da tanısal algoritma, Amerikan Romatoloji Koleji (9)

Tablo 1. CDC ve DSÖ tarafından açıklanan PIMS tanı kriterleri (7,8)

KRİTERLER	CDC vaka tanımı	DSÖ vaka tanımı
YAŞ	<21 yaş	0–19 yaş
ATEŞ	≥24 saat süreyle ≥38.0°C veya ≥24 saat süren subjektif ateş raporu	≥3 gün süren ateş
KLİNİK SEMPTOMLAR	Aşağıdakilerden ikisi: - Çoklu (≥2) organ sistemi tutulumu (kalp, renal solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) - Hastaneye yatış gerektiren klinik olarak ciddi hastalık kanıtı	Aşağıdaki klinik özelliklerden en az 2 tanesi: - Döküntü veya bilateral nonpürülan konjonktivit veya mukokutanöz inflamasyon belirtileri (ağız, eller veya ayaklar). - Hipotansiyon veya şok - Miyokardiyal disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormalliklerin özellikleri (EKO bulguları veya yükselmiş Troponin/NT-proBNP dahil), - Koagülopati kanıtı (PT, PTT, yükselmiş D-dimerler). - Akut gastrointestinal problemler (ishal, kusma veya karın ağrısı)
İNFLAMASYON	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan inflamasyonun laboratuvar kanıtı: - Yüksek CRP - Yüksek ESH - Yüksek fibrinojen - Yüksek prokalsitonin - Yüksek D -dimer - Yüksek ferritin - Yüksek LDH - Yüksek IL-6 - Yüksek nötrofi - Düşük lenfosit - Düşük albümin	Aşağıdakilerden herhangi biri dahil yüksek inflamasyon belirteçleri: - ESH - CRP - Prokalsitonin
SARS-COV-2 İLİŞKİSİ	RT-PCR, seroloji veya antijen testi ile; yeni saptanan veya yakın tarihli SARS-CoV-2 enfeksiyon pozitifliği veya Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti	COVID-19 kanıtı (RT-PCR, antijen testi veya seroloji ile pozitif) veya COVID-19 hastalarıyla olası temas
DIŞLAMA	Alternatif tanı yok	Bakteriyel sepsis, stafilokok veya streptokok şok sendromları dahil olmak üzere başka hiçbir belirgin mikrobiyal inflamasyon nedeni yok

EKG ve ekokardiyogram, tam tanısal değerlendirmenin temel bileşenleridir. Ekokardiyogram; diyastol sonu hacim (ve z-skoru) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılarak, LV boyutunun ve sistolik fonksiyonun ölçümünü içermelidir. Tüm koroner arter segmentlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi ve koroner arter ölçümlerinin z-skorları kullanılarak değerlendirilmesi gereklidir. Troponin T ve BNP/NT-proBNP gibi kardiyak belirteçlerin tanı anındaki seviyeleri, kardiyak tutulumu olan hastaları saptamaya yardımcı olabilir. Özellikle, yüksek BNP/NT-proBNP seviyeleri, LV işlev bozukluğu olan ve olmayan PIMS hastalarını ayırt etmede yardımcı olabilir. Fakat bu laboratuvar parametrelerindeki hafif ve geçici yükselmeler muhtemelen spesifik değildir ve mutlak bir kardiyak tutulumu göstermez. Özellikle BNP bir akut faz reaktanıdır ve bu nedenle kalp tutulumu olmaksızın inflamatuvar koşullarda da yükselebilir (9).

İkinci düzey testler sistemik inflamasyon için daha fazla değerlendirme içermelidir. ESH ve CRP seviyesindeki değişikliklere ek olarak PIMS hastaları; yüksek D-dimer seviyeleri, orta derecede yüksek ferritin seviyeleri, çok yüksek prokalsitonin seviyeleri (bakteriyel enfeksiyon olmaksızın) ve yüksek LDH seviyeleri gibi diğer inflamasyon belirteçlerine de sahiptir. Hastalarda IL-6, tümör nekroz faktör (TNF) veya IL-10 seviyeleri sıklıkla arttığından; sitokin ve kemokin ölçümleri eğer yapılabilirse tanısal değerlendirmeye yardımcı olabilir. Ek olarak; IL-18 ve interferon-gama (IFN- γ) ile ilişkili belirteçler, PIMS'da ciddi hastalık ile ilişkilidir. Ancak bu şekilde ölçülen sitokin ve kemokin seviyeleri tedavi seçeneklerini belirlememelidir ve tedavi planlarını belirlemek için gerekli de değildir. Sistemik inflamasyonla birlikte endotel disfonksiyonu da PIMS'ın bir özelliğidir ve PIMS tanısı için periferik yayma değerlendirmesinin duyarlılığı, özgüllüğü bilinmemesine rağmen; kırmızı kan hücrelerindeki mikroanjyopatik değişiklikleri saptamak için periferik yayma değerlendirmesi önerilmektedir (9).

PIMS hastalarının büyük bir kısmında; SARS-CoV-2 için serolojik test pozitifliği, PCR test pozitifliğine göre daha sık saptanan bir durumdur. Enfeksiyonla ilişkili epidemiyolojik durumu değerlendirmek için PIMS hastalarından her iki test de gönderilmelidir. COVID-19 pandemisi devam ederse serolojik testlerin kullanımı daha karmaşık hale gelecektir. Çünkü SARS-CoV-2 IgG için seropozitiflik yakın zamanda bir enfeksiyon göstergesi olmayabilir. Ayrıca aşılama sonucunda, anti-spike antikorlarının ölçümü de zorlaşacaktır (9).

Hastalardaki klinik bozulmayı veya klinik iyileşmeyi öngörebilmek için inflamatuvar belirteçlerin (CRP, ESH, prokalsitonin, ferritin) kontrol değerleri görülmelidir. ESH, seri izlem

için kullanışlı değildir. Çünkü PIMS'lı hastaların çoğunun tedavisinde kullanılan IVIG, ESH'ı yükseltebilir. Kardiyak belirteçler de (troponin ve BNP) eğer ilk değerlendirmede yüksekse, kontrol tetkikleri alınarak normal aralığa geldiği görülmeli veya hastanın kardiyak durumu kötüleşirse seri olarak izlenmelidir (6).

Diğer viral ve bakteriyel patojenler için testler şunları içerir: kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, gaita kültürü, solunum yolu viral paneli için nazofaringeal aspirat veya boğaz sürüntüsü, Epstein-Barr virüs serolojisi/PCR, Sitomegalovirüs serolojisi/PCR, enterovirüs PCR, adenovirüs PCR (27). Bu testler; orta ve şiddetli PIMS'lı çocuklar için önerilmektedir (yani hastaneye yatırılması gereken çocuklar). Hafif semptomlarla başvuran, iyi görünen çocuklarda kapsamlı bir enfeksiyon incelemesi genellikle gerekli değildir. Bu tür hastalarda mikrobiyolojik testler çocuğun yaşına ve spesifik semptomlarına göre klinik olarak endike olduğu şekilde yapılmalıdır (örneğin, çocukta boğaz ağrısı varsa boğaz kültürü, solunum semptomları varsa solunum viral paneli). Nazofaringeal örneklerde diğer solunum yolu patojenlerinin (örneğin, rinovirüs, grip, solunum sinsityal virüsü) saptanması, COVID-19'u dışlamaz (6).

PIMS kriterlerini karşılamayan semptomlarla başvuran çocuklar için ekokardiyogram rutin olarak önerilmemektedir. Genel durumu stabil olmayan çocuklarda ise günlük EKO değerlendirmesi önerilmektedir. Genel durumu stabil olan PIMS'lı çocuklar için sonraki EKO'ların sıklığı hakkında fikir birliği yoktur. Sıklığın bir pediatrik kardiyolog tarafından önceki ekokardiyografi bulguları, hastanın klinik durumu ve kan inflamasyon belirteçlerinin değişimine göre belirlenmesi önerilmektedir. Hastalarda koroner damar incelemesi için rutin kontrastlı BT incelemesi önerilmemektedir (174). PIMS'da kardiyak elektriksel iletim anormallikleri de raporlandığından, hastaneye yatırılan PIMS vakalarına en az 48 saatte bir EKG çekilmelidir. İletim anormallikleri varsa hastalar kardiak monitorizasyon ile sürekli izlenmeli ve gerekirse Holter EKG ile değerlendirme düşünülmelidir (9,91).

AYIRICI TANI

PIMS'da gastrointestinal semptomlar, mukokutanöz bulgular, miyokardiyal disfonksiyon ve şok, şiddetli akut COVID-19'dan daha yaygındır. Şiddetli akut COVID-19 hastalarında solunum semptomları sık görülür ancak PIMS hastalarında solunum semptomları nadirdir (91). Bir vaka kontrollü çalışmada, diğer ateşli hastalıkları olan hastalara kıyasla PIMS'lı hastalarda; lenfopeni, trombositopeni ve belirgin olarak yükselmiş CRP değerleri daha çok görülmüştür (175).

Epstein-Barr virüsü, Sitomegalovirüs, Adenovirüs, Enterovirüsler, İnsan Herpes Virüsü 6 (HHV-6) ve kızamıkçık gibi diğer viral enfeksiyonları dışlama amacıyla (bazıları bağışık sistemi baskılanmış çocuklarda ciddi multisistemik tutuluma neden olabilir) etkene özgü serolojik testler, RT-PCR testleri ve solunum yolu viral panelleri çalışılabilir. Hastalar PIMS ön tanısı ile değerlendirilirken, potansiyel diğer enfeksiyonlar ve döküntülü hastalıklar gözden kaçırılmamalıdır (176-180).

PIMS'in klinik bulguları; Sepsis, Kawasaki Hastalığı (KH), Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu (KHŞS), Toksik Şok Sendromu (TŞS) ve Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) gibi diğer pediatrik inflamatuvar durumların özelliklerine benzerlikler gösterir (143). Hastalığı ayırt etmek için mikrobiyolojik testler (SARS-CoV-2 antijen / antikor / RT-PCR testleri, kan kültürleri) gereklidir.

PIMS'in en karakteristik laboratuvar testleri, pozitif bir SARS-CoV-2 DNA RT-PCR veya pozitif bir antikor testi dahil olmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı olan testlerdir (62). Anti-SARS-CoV-2 IgM veya IgG pozitifliği, pandeminin erken dönemlerinde PIMS'i ayırt etmek için yararlı bir belirteçtir. Fakat popülasyonun doğal bağışıklık veya aşı yoluyla bağışıklanmasının sonucu olarak, SARS-CoV-2 seropozitifliğinin hastalığın ayırıcı tanısındaki özgüllüğü gittikçe azalmaktadır (181).

Kawasaki Hastalığı (KH)

Kawasaki Hastalığı; genellikle küçük çocukları etkileyen, daha çok Asya ülkelerinde görülen ve sıklıkla koroner arterlerin tutulduğu bir orta damar vaskülitidir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı edinilmiş kalp hastalığının önde gelen nedenidir (182). Kawasaki hastalığının tanı kriterleri arasında en az beş gün süren ateş ve beraberinde konjonktivit (bilateral, bulbar, nonpürülan), lenfadenopati (tek taraflı, servikal, >1.5cm, nonsüpüratif), eritemli döküntü (polimorfik döküntü, veziküler değil), dudak/oral mukoza değişikliği (kırmızı çatlamış dudaklar, çilek dili veya yaygın orofarengeal eritem), ekstremitte değişiklikleri (başlangıç evresinde el ve avuç içlerinde eritem ve ödem, iyileşme döneminde parmak uçlarında soyulma) bulgularından en az dört tanesi yer alır.

PIMS genellikle okul çağındaki çocuklarda görülürken, Kawasaki Hastalığı ağırlıklı olarak <5 yaş çocukları etkiler (9,20,182). KH insidansı Asya ülkelerinde en yüksektir. Buna karşın Batı ülkelerinde, özellikle Afrika ve Hispanik ırklarda daha sık olmak üzere PIMS vakaları tüm etnik kökenden çocuklar arasında görülebilmektedir (9,41,183,184). Irk

farklılıkları nedeniyle, KH ve PIMS'in farklı patofizyolojik ve genetik duyarlılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Epidemiyolojik farklılıkların yanı sıra PIMS'lı hastalar, Kawasaki hastalarından bazı farklı laboratuvar bulguları da sergilemektedir. PIMS'da ve Kawasaki hastalığında inflamasyon belirteçleri seviyeleri artar. Fakat PIMS'da inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri (özellikle CRP, IL-6, prokalsitonin ve ferritin) daha yüksektir (9,185-187) ve daha derin bir lenfopeni, anemi, hiponatremi, hipoalbuminemi vardır (9,186). PIMS'da görülen trombositopeniye karşın Kawasaki Hastalığı'nda trombositoz daha sıktır. Trombositopeni KH'nda da tanımlanmıştır ancak nadirdir. Ayrıca yüksek D-dimer seviyeleri de PIMS'da daha olasıdır (62).

PIMS hastalarında gastrointestinal ve nörolojik tutulum Kawasaki Hastalığına göre daha belirgindir. Kawasaki Hastalığında da gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, eklemler, karaciğer, akciğer gibi diğer organların tutulumu görülebilir fakat sıklığı PIMS hastalarına kıyasla çok daha azdır (9,181,188).

PIMS'da troponin-t, BNP ve NT-proBNP gibi kardiyak belirteçlerde belirgin artış vardır ve miyokardiyal tutulum, kardiyak disfonksiyon, hipotansiyon gelişme olasılığı daha yüksektir. Kawasaki hastalarında BNP ve NT-proBNP seviyeleri biraz artar ve koroner arter tutulumu daha yaygındır (62,109,126,187,189,190). Kawasaki hastalarında iskemi ve kardiyomiyosit nekrozu olmaksızın miyokardiyal ödem olduğundan Troponin seviyelerinde çok yükseklik beklenmemektedir (129).

Kawasaki Hastalarının az sayıda kısmı bakteriyel sepsis benzeri şok (Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu) ve hipotansiyon ile kendini gösterir. Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu, KH'na kıyasla daha yüksek nötrofil ve bant sayılarına, daha düşük trombosit sayısına, daha düşük hemoglobin seviyelerine ve daha yüksek CRP değerlerine sahiptir (191). Ayrıca KHŞS'nda, koroner arter dilatasyonu ve ventrikül disfonksiyonu olasılığı KH'na göre daha yüksektir. Bu nedenle KHŞS, PIMS ile benzer özelliklere sahiptir. Fakat KHŞS'lu hastalara kıyasla, PIMS şoku olan hastalarda karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar ve baş ağrısı gibi nörolojik semptomlar daha sık görülür. KHŞS tanılı hastalarda döküntü, koroner arter dilatasyonu/anevrizması, IVIG tedavisine direnç daha olasıdır. PIMS şoku olan hastaların daha düşük lenfosit sayısı ve daha kısa ateş süresi vardır (181,192).

Toksik Şok Sendromu (TSS)

Toksik şok sendromu; bağışıklık sisteminin, süperantijenler (T hücrelerini nonselektif olarak uyaran ve büyük miktarda sitokin salınımına neden olan proteinler) tarafından kontrolsüz aktivasyonuna sekonder gelişen bir sendromdur. Staphylococcus aureus ve Streptococcus pyogenes gibi bakteri türlerinin süperantijenler olarak işlev görebilen eksotoksinler ürettiği bilinmektedir. Ayrıca virüsler de süperantijen olarak hareket edebilir. SARS-CoV-1 üzerinde yapılan önceki araştırmalarda, viral yapının süperantijenlerle tutarlı motifler içerdiği gösterildi. TSS’nda volüm resüsitasyonu, tetikleyici enfeksiyona yönelik anti-mikrobiyal ajanlar ve bazen dirençli hipotansiyonu olan hastalarda IVIG kullanımını içeren tedavi yaklaşımı mevcuttur. Önerilen IVIG tedavisi, bakteriyel süperantijenlerin nötralizasyonunu sağlamaya ve aşırı aktif bağışıklık yanıtını baskılamaya yöneliktir (101,193).

Toksik şok sendromunun klinik bulguları; ateş, hipotansiyon, yaygın eritrodermik döküntü, yaygın mukozal tutulum ve çoklu sistem tutulumunu içerir (böbrek, karaciğer, hematolojik, gastrointestinal, kas ve nörolojik) (194).

TSS’unda klinik bulgular PIMS ile örtüşür. Ancak, PIMS hastalarından farklı olarak kardiyak tutulum, lenfopeni ve hiperferritinemi TSS’nun tipik belirtileri değildir (90,101). PIMS hastalarına kıyasla TSS hastalarının şok, hipotansiyon oranları daha yüksek, kardiyovasküler komplikasyon oranları daha düşük bulunmuştur. TSS’nda fibrinojen değeri PIMS hastalarına kıyasla daha düşük saptanmıştır (181). Ayrıca çoğu PIMS vakasında negatif kan kültürü vardır, hastalık patogeneğinde stafilokok veya streptokok toksinlerinin rol oynadığına dair bir kanıt yoktur (39).

Sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositoz/Makrofaj Aktivasyon Sendromu (SHLH/MAS)

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), azalmayan ve kendi kendine devam eden güçlü bir bağışıklık tepkisi ile karakterizedir. Primer HLH, doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik CD8+ lenfositlerin degranülasyonunu düzenleyen genlerdeki anomaliler sonucunda oluşur. Bu durum, hücrel aktivasyona yol açan antijenik uyaranların ortadan kaldırılamaması ile sonuçlanır ve bir sitokin fırtınasına yol açar. İnterferon-gama (IFN- γ), IL-18 ve IL-1 gibi yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri daha sonra bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini (yani makrofajları) aktive ederek organ hasarına ve etkilenen organların karakteristik hemofagositozuna yol açar. HLH, bir otoimmün veya otoinflamatuvar durum (bu durumda MAS olarak anılır), ilaçlar, malignite veya enfeksiyonlar tarafından tetiklendiğinde sekonder HLH

olarak kabul edilir (101). MAS; ateş, splenomegali, sitopeni, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi ile karakterizedir.

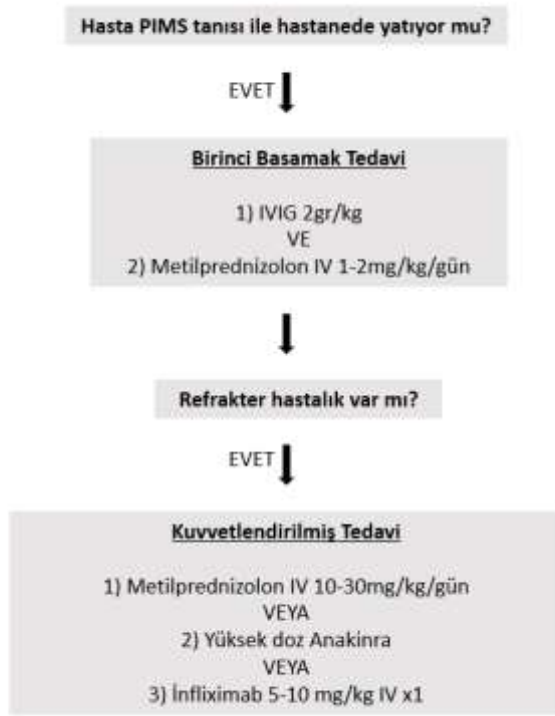
MAS tanılı hastalarda PIMS tanılı hastalarda olduğu gibi yüksek ferritin, CRP, trigliserid ve D-dimer seviyeleri ile seyreden sistemik inflamasyonun yanı sıra (195); bazen PIMS'a benzer olarak koagülopati, karaciğer yetmezliği, kardiyak disfonksiyon gibi organ disfonksiyonları görülebilir. Fakat kalp tutulumu, mukozal değişiklikler, gastrointestinal semptomlar ve nötrofili PIMS hastalarına göre çok nadirdir (90).

PIMS'daki laboratuvar bulgularının çoğu MAS benzeri bir sitokin fırtınasını düşündürse de, hiperferritinemi derecesi ve sitokin üretim paterni PIMS ve MAS arasında farklılık gösterir. MAS tanılı hastalarda ferritin düzeyleri daha yüksek, fibrinojen düzeyleri daha düşüktür (196). İmmünolojik incelemelerde IL-18 ve CXCL9 (interferon-y için vekil bir belirteç), MAS tanılı hastalarda PIMS hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (68). MAS'unda periferik beyaz kan hücresi sayısı, trombosit sayısı ve ESH baskılanma eğilimindedir (197,198).

PIMS ve MAS tanılı hastaların incelendiği retrospektif bir çalışmada da, MAS tanılı hastaların tanı anında hemoglobin ve fibrinojen değerleri daha düşük saptanırken; ferritin ve LDH değerleri daha yüksek bulundu. PIMS'lı hastalarda tanı anında mutlak nötrofil sayısı ve CRP değerleri daha yüksekken, mutlak lenfosit sayısı daha düşüktü. Ekokardiyografik değerlendirmede PIMS grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu MAS tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (199).

TEDAVİ

PIMS'da tedavinin amacı, sistemik inflamasyonu azaltmak ve organ disfonksiyonunu düzeltmektir. Tanım olarak PIMS çok sistem tutulumu olan bir hastalıktır ve tanı, tedavisi birçok farklı uzmanlığın koordinasyonunu gerektirir. PIMS'lı çocuklar için immünoloji, enfeksiyon hastalıkları, solunum tıbbı, romatoloji, kardiyoloji, yoğun bakım, genel pediatri, hematoloji ve bazı durumlarda cerrahi, radyoloji ve nöroloji alanlarında uzmanlaşmış klinisyenlerin uzmanlığına ihtiyaç vardır (174). Hastalığın tedavisinde yol göstermesi için Amerikan Romatoloji Koleji bir kılavuz yayınladığını duyurmuştur (Şekil 2) (9).



Şekil 2. PIMS tedavisinde algoritma (9)

PIMS popülasyonundaki tedavinin hedefleri, şok gibi yaşamı tehdit eden belirtileri olan hastaları stabilize etmek ve koroner arter anevrizmaları, miyokardiyal fibrozis/skarlaşmayı ve kalıcı kardiyak iletim anormalliklerini içerebilecek uzun vadeli sekelleri önlemektir. Tedavinin başlatılması genellikle hastanın kliniğinin ciddiyetine bağlıdır. PIMS şüphesi olan hastaların yaşamı tehdit eden belirtileri yoksa, immünomodülatör tedaviye başlamadan önce PIMS ve diğer olası enfeksiyonlar ve enfeksiyonla ilişkili olmayan durumlar için tanısal değerlendirmeden geçmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Bu, PIMS olmayan hastalarda potansiyel olarak zararlı olabilecek tedavilerin kullanımını önlemek içindir (örn. IVIG kullanımı için dezavantajlar: yüksek maliyet, diğer serolojik tanılarla etkileşim ve aşı ile önlenabilir hastalıkların yeniden ortaya çıkma riski (200)) (9).

PIMS hastalarında hızla ilerleyici kardiyak tutulum gelişebileceğinden; hastaneye yatış ve tedaviye başlamadan önce, BNP/NT-proBNP ve troponin T seviyeleri dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin ardışık izlenmesi bazen tanısal değerlendirme için bilgi verebilir. Ancak hastalarda yaşamı tehdit eden semptomlar varsa tam tanı değerlendirmesinin tamamlanmasını beklemeden immünomodülatör tedaviye başlamak gerekebilir. Bu gibi

durumlarda, multidisipliner bir ekip tarafından tedaviye paralel olarak devam eden tanısal değerlendirme yapılmalıdır (9).

İlk İmmünomodülatör Tedavi

PIMS'ı tedavi etmek için immünomodülatör tedavilerinde adım adım ilerlenmelidir. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) ve glukokortikoidler ile ikili tedavi, çoğu hasta için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (Şekil 2). Hem IVIG hem de glukokortikoidler, hastalığın başlangıcından bugüne kadar bildirilen PIMS hastalarında en sık kullanılan immünomodülatör ilaçlardır (4,5,19,20,23,68,98,168). PIMS hastalarını tedavi etmek için IVIG ve glukokortikoidlerin kullanılmasının başlangıçtaki nedeni, bazı yönlerden PIMS'a benzeyen iki durum olan KH ve fulminan miyokardit tedavisindeki kanıtlardır. IVIG (2 gr/kg doz), KH'da koroner arter anevrizmalarını önlemektedir. IVIG'nin miyokarditteki yararı belirsizliğini koruyor; fakat koronavirüs ile ilişkili miyokarditte IVIG'nin başarılı kullanımına ilişkin vaka raporları yayınlanmıştır. Glukokortikoidler, IVIG direnci açısından yüksek risk taşıyan Kawasaki hastalarında kullanıldığında koroner arter anevrizma gelişme oranlarını azaltır (9).

Daha sonra birkaç karşılaştırmalı kohort çalışmasında; IVIG monoterapisine kıyasla glukokortikoid + IVIG kombinasyon tedavisi, PIMS'lı çocuklar için daha olumlu sonuçlar (daha hızlı kardiyak iyileşme, daha kısa ÇYBÜ kalış süresi, daha düşük tedavi başarısızlığı, daha düşük ek tedavi ihtiyacı) göstermiştir (201-206). PIMS'da IVIG ve glukokortikoid tedavilerinin hızlı başlatılmasının, çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ) kabullerinde ve hastanede kalış süresinde azalma ile ilişkili olduğunu gösteren bazı kanıtlar da vardır (9,205).

PIMS'da kortikosteroid monoterapisinin rolüne ilişkin kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Yakın tarihli bir vaka serisi, 31 hastanın 23'ünün, kortikosteroid monoterapisinin (kardiyak tutulum varlığına bağlı olarak değişen dozlarda) kullanımı ile başarılı şekilde tedavi edildiğini bildirmiştir. Küçük bir retrospektif çalışma, IVIG monoterapisinin, tek başına kortikosteroidlere kıyasla daha yavaş iyileşme ile ilişkili olduğunu vurguladı. Buna karşılık, çok merkezli bir retrospektif analiz, birinci basamak PIMS tedavisi olarak IVIG monoterapisi, kortikosteroid monoterapisi veya IVIG + kortikosteroid alan hastalar arasında iyileşme açısından önemli bir fark bulmadı (200,207). Retrospektif bir kohort çalışmasında; başlangıç tedavisi olarak kortikosteroid alan hastalarda, IVIG + kortikosteroid alan hastalara kıyasla benzer tedavi başarısızlığı oranları saptandı fakat hastanede kalış ve kortikosteroid kür süresi daha kısa bulundu (200). Glukokortikoid monoterapisi ile tedavi edilen PIMS hastalarında

rapor edilen uzun vadeli sonuçların olmaması nedeniyle, PIMS'da başlangıç tedavisi olarak tek başına glukokortikoidler önerilmemektedir (9).

Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar gözden geçirildikten sonra, hastaların çoğunluğunda birinci basamak tedavi olarak, glukokortikoidlerle kombinasyon halinde IVIG'nin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Hafif hastalığı veya glukokortikoidlere karşı kontrendikasyonları olan hastada, PIMS için birinci basamak tedavi olarak tek başına IVIG uygun olabilir. Bu hastalar yakından izlenmeli ve klinik kötüleşmenin ilk belirtilerinde kuvvetlendirilmiş tedaviye geçilmelidir (9).

IVIG ideal vücut ağırlığına göre 2 gr/kg dozunda, maksimum doz 100 gr olarak verilmelidir. Düşük/orta doz glukokortikoidler (1-2 mg/kg/gün), IVIG ile yardımcı tedavi olarak kullanılmalıdır. IVIG verilmeden önce kardiyak fonksiyon ve volüm yükü değerlendirmesi yapılmalıdır. Anormal bulgular varsa, IVIG infüzyon hızı yavaşlatılabilir, tedavi bölünmüş dozlar halinde (2 gün boyunca, günde 1gr/kg) verilebilir ve/veya aşırı volüm yüklenmesini önlemek için diüretik tedavileri düşünülebilir (9).

Kuvvetlendirilmiş İmmünomodülatör Tedavi

PIMS tanılı bir hastada, ilk immünomodülatör tedaviye rağmen çocukta dirençli ateş ve/veya önemli uç organ tutulumu varsa refrakter hastalık olduğu kabul edilir. Tipik olarak, PIMS hastaları tedavinin ilk 24 saati içinde IVIG ve glukokortikoidlere yanıt gösterir. Bu tür klinik iyileşme olmayan hastalarda mutlaka tedaviyi kuvvetlendirmek gerekir. Ayrıca PIMS hastalarında, SARS-CoV-2 ile ilişkili olmayan KH olan çocuklara kıyasla hızlı klinik kötüleşme olasılığı daha yüksektir ve hastalar tedavinin daha hızlı kuvvetlendirilmesinden fayda görebilir. COVID-19 pandemi öncesi KH ile karşılaştırıldığında, PIMS hastaları daha fazla kardiyak disfonksiyon sergiler ve bu hastalar yaş/boyutları nedeniyle daha yüksek IVIG dozları gerektirir. Bunun sonucunda da PIMS'lı hastalar, hemolitik anemi ve aşırı hacim yüklenmesi gibi IVIG komplikasyonları açısından daha büyük risk altında olur. Bu nedenle dirençli hastalığı olan vakalarda ikinci bir IVIG dozu önerilmemektedir (9).

Dirençli hastalığı olanlarda ikinci bir IVIG yerine, yüksek doz (10-30 mg/kg/gün) glukokortikoidler, anakinra veya infliximab ile kuvvetlendirilmiş tedavi önerilir. Bu tedavi için seçilecek ajanı belirlemeye yönelik kanıtlar sınırlıdır ve bu klinik senaryo için karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Böyle bir durumda uzman görüşüne, klinik deneyime ve diğer pediatrik hiperinflamatuvar sendromlardaki mevcut verilere göre davranılmaktadır (9).

Klinisyenler, birden fazla inotrop ve/veya vazopresör gerektiren şoklu bazı çocukların yüksek dozda intravenöz glukokortikoidlere (10-30 mg/kg/gün) çok iyi yanıt verdiğini bulmuşlardır. Yüksek doz intravenöz glukokortikoidler KH'nda güvenle kullanılmış; ayrıca PIMS ve şok hastalarında da başarıyla kullanılmıştır (168,205). İlave glukokortikoidlerin sepsisli hastalarda da şok süresini kısalttığı gösterilmiştir (9).

Yüksek doz anakinra (rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti) (>4 mg/kg/gün ve sıklıkla 5-10 mg/kg/gün); IVIG ve steroid tedavisi almasına rağmen refrakter hastalığı olan PIMS hastaları için düşünülebilir. Anakinra, uzun süreli glukokortikoid tedavisinin kontrendike olduğu hastalarda steroidden koruyucu bir ajan olarak da düşünülebilir. Bu öneriler; hiperinflamatuvar sendrom ve aktif enfeksiyonu olan pediatrik hastalarda anakinranın göreceli güvenliğine, klinisyenlerin PIMS hastalarını tedavi etmek için anakinra kullanma deneyimine ve rapor edilen az sayıda PIMS vaka açıklamalarına dayanmaktadır (20,23,68,94,96,98,208). Ek olarak, anakinra IVIG'e dirençli az sayıda KH hastada başarıyla kullanılmıştır (9).

Infliksimab (TNF- α reseptör antagonisti), MAS kanıtı olmayan PIMS'lı çocuklarda tedaviyi güçlendirmek için veya steroidden koruyucu bir ajan olarak kullanılabilir. Tek merkezli retrospektif bir çalışmada; başlangıçta IVIG + infliksimab ile tedavi edilen PIMS hastalarının, tek başına IVIG ile tedavi edilenlere kıyasla ek tedavi gereksinimi daha düşük bulunmuş ve YBÜ'de kalış süresinin kısalıp, sol ventrikül disfonksiyonu gelişiminin daha azaldığı tespit edilmiş (209). Diğer bazı çalışmalarda da PIMS'lı az sayıda çocukta infliximab tedavisinin olumlu sonuçları bildirilmiştir (210). Infliximabın ayrıca IVIG'e dirençli Kawasaki hastalarında ateşi düşürdüğü gösterilmiştir (9).

Şok gelişen çocuklar, şok protokollerine göre tedavi edilir. Sıvı tedavisine dirençli şok kliniğinde yatan hastalara, adrenalin ve noradrenalin gibi vazokonstriktör tedavi verilebilir (91). Önemli sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar; intravenöz diüretikler ve milrinon, dopamin ve dobutamin gibi ajanlarla tedavi edilir. Medikal desteğin başarısız olduğu vakalarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya ventriküler destek cihazı ile mekanik hemodinamik destek gerekebilir (91). PIMS'lı kritik hastalarda terapötik plazma değişiminin (TPE) bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini öneren çalışmalar da mevcuttur (211,212).

PIMS; septik şok ve toksik şok sendromunu (TŞS) taklit eden belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu nedenle PIMS'lı hastalara (özellikle şok olanlara), kültür sonuçları beklenirken ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Uygun bir

ampirik tedavi; seftriakson ve vankomisinden oluşur. Toksin aracılı hastalık benzeri özellikler varsa antibiyoterapiye klindamisin eklenebilir. PIMS hastalarının çoğunda SARS-CoV-2 antikör pozitifliği görülürken, çok az hastada RT-PCR pozitifliği görülmektedir. Bu nedenle, seçilmiş RT-PCR pozitif vakalarında antiviral tedavi hastalığın şiddetini azaltabilir (91).

İmmünomodülatör Tedavinin Azaltılması

Seri laboratuvar testleri ve kardiyak değerlendirme, immünomodülatör tedaviyi azaltma kararına rehberlik etmelidir. PIMS'lı çocuklarda, rebound inflamasyonu önlemek için 2-3 hafta veya daha uzun süreli bir immünomodülatör tedavi gerekebilir (9).

Hastanede Yatmayan Hastaların Tedavisi

PIMS'da immünomodülatör ajanlarla tedavi her zaman gerekli olmayabilir. Hastaların bir kısmının yalnızca destekleyici bakımla iyileştiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (23). Alanında uzman olan kişilerle yakın koordinasyon içinde değerlendirilen, hafif semptomları olan bazı hastalarda; IVIG ve/veya glukokortikoidler kullanılmadan sadece yakın takip yapılabilir. Fakat, koroner arter anevrizmalarını önlemek için IVIG'nin ampirik kullanımıyla ilgili bir belirsizlik mevcuttur (9).

PIMS'da Antiplatelet ve Antikoagülasyon Tedavisi

PIMS'da antiplatelet ve antikoagülasyon tedavilere yönelik öneriler; büyük ölçüde benzer pediatrik hastalıklardaki deneyimlere (özellikle KH ve miyokardit) ve COVID-19'lu yetişkinlerden ortaya çıkan verilere dayanmaktadır. Aspirin (ASA) gibi antiplatelet ajanların KH'nda önerilmesi; hastalardaki trombosit aktivasyonu, trombositoz, koroner arterlerdeki anormallik sonucunda değişen kan akım dinamikleri ve bu hastalığın özelliği olan endotel hasarı nedeniyledir. Buna göre, aktif kanaması veya önemli kanama riski olmayan tüm PIMS hastalarında düşük doz ASA (3-5 mg/kg/gün, günde tek seferde 81 mg'a kadar) önerilmektedir. ASA; trombosit sayısı normale dönene ve tanıdan ≥ 4 hafta sonra koroner arterlerin normal olduğu doğrulanana kadar sürdürülmelidir. Steroid ve ASA alan PIMS hastalarında gastrointestinal komplikasyonları önlemek için anti-asit tedaviler kullanılmalıdır (9).

Koroner arter trombozu riski, koroner arter anevrizmalarının boyutuyla doğrudan ilişkilidir ve z-skoru 10.0'un üzerinde olan koroner arterlerde bu olasılık katlanarak artar. Bu nedenle, koroner arter z skoru 10.0'a eşit veya daha yüksek olan PIMS hastaları en az 2 hafta

enoksaparin (anti-faktör Xa düzeyi 0.5-1.0) ile tedavi edilmelidir. Daha sonra warfarine veya doğrudan etkili bir oral antikoagülan tedavisine geçilebilir. Hafif LV disfonksiyonundan daha fazla LV disfonksiyonu olan hastalar, intrakardiyak tromboz riski altındadır. Ayrıca PIMS'da hiperkoagülabilité riski hakkında netlik de bulunmamaktadır. Bu nedenlerle, orta veya şiddetli LV işlev bozukluğu (EF <%35) olan PIMS hastaları için antikoagülasyonun düşünülmesi tavsiye edilmektedir (9).

Koroner arter anevrizmaları veya ciddi LV disfonksiyonu olmayan PIMS hastalarında antikoagülasyon kullanımı hakkında daha fazla belirsizlik vardır. PIMS hastalarının yayınlanmış raporları; D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde belirgin yükselmeler, değişken trombosit sayıları ve tromboelastografi ile belirlenen yüksek pıhtı gücü dahil olmak üzere pıhtılaşma kaskadındaki belirgin anormallikleri tanımlamaktadır (9,19,94,213). Akut COVID-19 ve PIMS'lı pediatrik hastaların bir analizinde; santral venöz kateterizasyon, >12 yaş, malignite, yoğun bakım ünitesine kabul ve normalin üst sınırının >5 katından yüksek D-dimer düzeylerinin tümü tromboz gelişimi için bağımsız risk faktörleriydi (9,153). Fakat bunların yanı sıra, antikoagülasyon alan PIMS hastalarında majör kanama olayları da rapor edilmiştir (9,153).

Akut COVID-19'lu yetişkinlerdeki deneyimin PIMS'lı çocuklara uyarlanabilirliği belirsizdir. Birkaç klinik çalışma, COVID-19'lu kritik hastalığı olmayan yetişkinlerde terapötik antikoagülasyon ile iyileştirilmiş sonuçlar göstermiştir, ancak kritik hastalığı olan bireylerde hiçbir fayda gösterilmemiştir. Bu nedenle, PIMS'lı çocuklardaki tromboz, kanama riskleri ve profilaktik/terapötik antikoagülasyonun yararı konusunda büyük bir belirsizlik vardır. Bunun sonucunda da, literatürde ve klinisyen raporlarında antikoagülasyona yaklaşımda geniş bir çeşitlilik vardır. Ancak antikoagülasyon fikrinin, hastanın bireysel risk faktörlerine göre ayarlanması gerektiği konusunda ortak bir düşünce mevcuttur (9).

PROGNOZ

PIMS'da hastalık seyri şiddetli olabilir ve birçok hastanın yoğun bakımda takibi gerekebilir. Bildirilen birkaç ölüm vakası vardır fakat çocukların çoğu hayatta kalır (91). Hastaneden taburcu olmak için; çocukların genel durumunun iyi, kardiyak fonksiyonların normal olması ve 24 saat boyunca ateşinin olmaması gerekir (174).

Kardiyak belirtiler genellikle hastaneden taburcu edilmeden önce düzelir veya normale döner, ancak bazı hastalarda taburculuk sonrası rezidü kardiyak lezyonlar görülmüştür. Ek olarak, bazı vaka serileri taburcu olduktan sonra koroner arter anevrizmasının progresyonunu bildirerek, bu hastalık hakkındaki uzun vadeli komplikasyon potansiyelini vurgulamıştır. Bu

nedenle, PIMS hastalarının yeterli orta ve uzun vadeli takibini sağlamak gereklidir. Bu yüzden, ilk tanıdan sonra en az 1 yıl boyunca takip önerilir. İlk ziyaretlerde, inflamatuvar belirteçlerin normalleştiğini ve hematolojik anomalilerin düzeldiğini belgelemek için laboratuvar testleri yapılmalıdır. Laboratuvar testleri, kullanılıyorsa kortikosteroidlerin kesilmesine de rehberlik edebilir. Ventriküler fonksiyon ve koroner arter boyutlarının değerlendirilmesi için düzenli aralıklarla EKO yapılmalıdır. İlk tanıdan sonra ilerleyebilen atriyoventriküler blok dahil aritmi raporları nedeniyle, takiplerde EKG ile değerlendirme de yapılmalıdır. EKG'de anormallikler tespit edilirse, Holter monitörizasyon faydalı olabilir. Ventriküler disfonksiyon öyküsü olan hastalarda; ventriküler fonksiyon, ödem, fibrozis ve skar değerlendirmesi için ilk tanıdan 2-6 ay sonra kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MR) düşünülebilir (118).

Antiplatelet ve antikoagülasyonun optimal süresi belirsizliğini korumaktadır. Belgelenmiş trombozu olan hastalar, taburcu olduktan sonra en az 3 ay boyunca antikoagülasyona devam etmelidir. Pıhtılaşma, D-dimer ve viskoelastik testler; antikoagülasyonun kesilmesine rehberlik edebilir. Ayrıca, kalıcı ventriküler disfonksiyonu ve/veya koroner arter anevrizması olan hastalar da kardiyak tutulumun şiddetine bağlı olarak uzun süreli antitrombotik ve/veya antikoagülasyondan fayda görebilirler (118).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ETİK KURUL ONAYI

Bu retrospektif çalışma 07.03.2022 tarihinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na 05/30 karar numarası ve TUTF-GOBAEK 2022/50 protokol kodu ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Etik kurul raporu Ek 1'de verilmiştir.

HASTA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Pandemi Servisi, Çocuk Genel Servisi ve Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde Pediatrik Multisistem İnflamatuvar Hastalık tanısı ile izlenen olguların demografik özelliklerinin, fizik muayene, klinik ve laboratuvar bulgularının, tedavi ve takiplerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla 01.01.2020-01.03.2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Pandemi Servisi, Çocuk Genel Servisi ve Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde PIMS tanısı ile izlenen 32 olgunun hastaneye yatış dosyaları ve epikriz formları geriye yönelik olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. PIMS tanısı, CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)'nin belirlediği kriterlere göre konuldu (Tablo 2)(8).

Tablo 2. CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)’nin belirlediği PIMS kriterleri (8)

KRİTERLER	CDC vaka tanımı
YAŞ	<21 yaş
ATEŞ	≥24 saat süreyle ≥38.0°C veya ≥24 saat süren subjektif ateş raporu
KLİNİK SEMPTOMLAR	Aşağıdakilerden ikisi: • Çoklu (≥2) organ sistemi tutulumu (kalp, renal solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) • Hastaneye yatış gerektiren klinik olarak ciddi hastalık kanıtı
İNFLAMASYON	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan inflamasyonun laboratuvar kanıtı: • Yüksek CRP • Yüksek ESR • Yüksek fibrinojen • Yüksek prokalsitonin • Yüksek D -dimer • Yüksek ferritin • Yüksek LDH • Yüksek IL-6 • Yüksek nötrofi • Düşük lenfosit • Düşük albümin
SARS-COV-2 İLİŞKİSİ	RT-PCR, seroloji veya antijen testi ile; yeni saptanan veya yakın tarihli SARS-CoV-2 enfeksiyon pozitifliği veya Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti
DIŞLAMA	Alternatif tanı yok

Hastalık kriterlerine uyan 32 olgunun demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, başlanan tedaviler, prognozları ve takip süreleri değerlendirildi. Çıkan sonuçlar ulusal ve uluslararası literatür sonuçları ile karşılaştırılarak sonuçlar tartışıldı.

Olguların tanı anındaki kan örneklerinden bakılan CRP (0-5 mg/L normal), ESH (0-10 mm/saat normal), lökosit sayısı (4230-9070/mm³ normal), nötrofil sayısı (1780-5380/mm³ normal), lenfosit sayısı (1320-3570/mm³ normal), monosit sayısı (300-820/mm³ normal), trombosit sayısı (150000-450000/mm³ normal), ortalama trombosit hacmi (MPV)(7-11fl), ferritin (23,9-336ng/mL normal), fibrinojen (170-420mg/dL normal), D-dimer (0-0.55mg/L normal), LDH (110-295u/L normal), ALT (0-50U/L normal), AST (0-50U/L normal), albumin (3.5-5.2gr/dL normal), sodyum (136-146mmol/L normal), troponin-ı (0-34.2ng/L normal), pro-BNP (yaşa göre (214)) değerleri hasta dosyalarından raporlandı.

Olgulardaki SARS-CoV-2 temasını belirlemeye yönelik; SARS-CoV-2 ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), SARS-CoV-2 seroloji testleri, son 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti veya SARS-CoV-2 enfeksiyon pozitiflik öyküsünden yararlanıldı.

Klinik özellikleri değerlendirme amacıyla ateş (≥ 24 saat süreyle $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), mukokutanöz tutulum (döküntü, konjonktivit, oral mukoza değişiklikleri, el ve ayaklarda soyulma/ödem), gastrointestinal sistem (ishal, kusma, karın ağrısı, akut batın benzeri tablo, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik), hematolojik sistem (PT veya aPTT yüksekliği, INR yüksekliği, D-dimer yüksekliği, trombositopeni), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, S3 gallop ritm, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, mitral yetersizlik, perikardiyal effüzyon, dilate sol ana koroner arter), nörolojik sistem (bilinç bulanıklığı, menenjizm), solunum sistemi (akciğer oskültasyon bulguları, radyolojik bulgular, öksürük/taşıpne), renal-üriner sistem (diürez, böbrek fonksiyon testleri) bulguları kaydedildi.

LABORATUVAR TETKİKLERİ

Hastanemiz Merkez Laboratuvarında hemogram tetkiki Sysmex XN-1000 cihazında; PT, aPTT, INR, fibrinojen, D-dimer tetkikleri Sysmex CS-5100 cihazında; ESH değeri Vision-c YHLO Biotech cihazında çalışılmıştı. Kan elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, albumin ve CRP değerleri Roche Hitachi Cobas 8000 cihazında çalışılmış ve spektrofotometrik yöntem kullanılmıştı. Troponin-I ve NT-pro-BNP testleri Architect plus cihazında; ferritin değeri Roche Cobas e801 cihazında kemiluminesans yöntemi ile çalışılmıştı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızda istatistik analiz programı olarak SPSS versiyon 26.0 lisans no: 10240642 kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalamaları, standart sapmaları, medyan ve minimum-maksimum değerleri ile birlikte verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılım gösteren ve iki gruplu veriler için Student-t testi, ikiden fazla gruplu veriler için ise post-hoc testler uygulandı. Kategorik verilerin arasında ilişkileri değerlendirmek için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

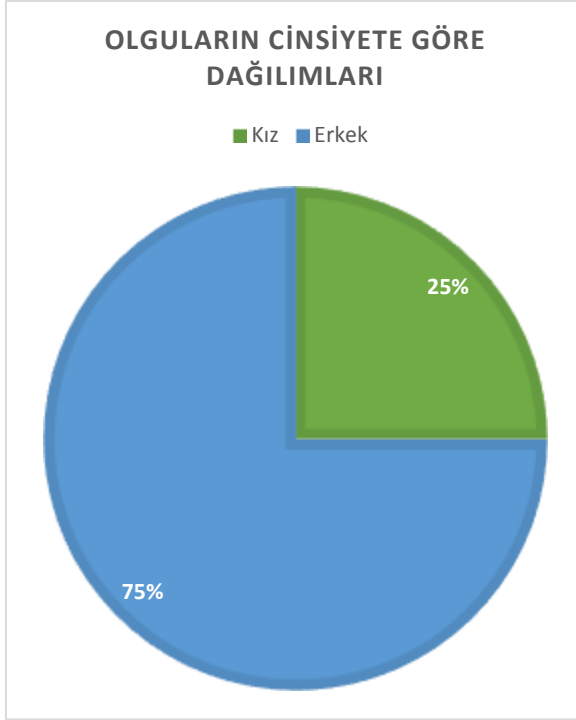
BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen 32 PIMS tanılı olgunun 8'i (%25) kız, 24'ü (%75) erkek ve kız/erkek oranı 1/3 idi.

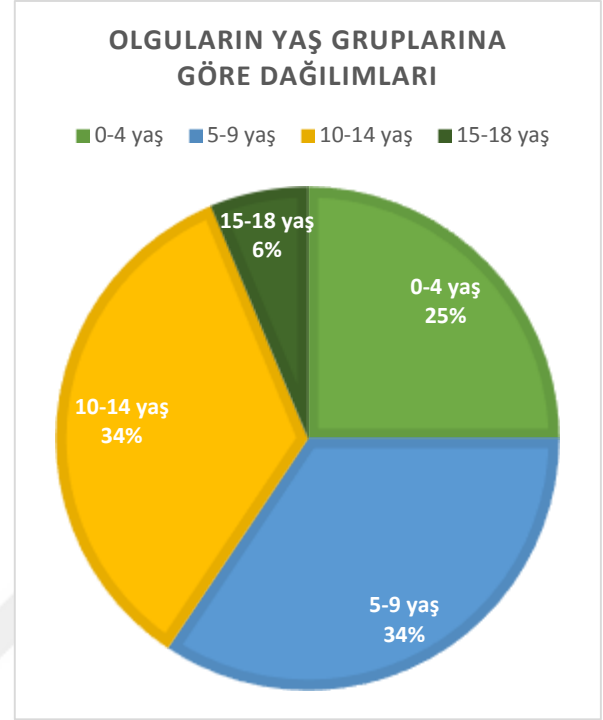
Tanı anında olguların ortalama yaşı $8,37 \pm 4,32$ yıldır. Olguların yaş grubuna göre dağılımı değerlendirildiğinde 8 olgunun (%25) 0-4 yaş arası, 11 olgunun (%34,3) 5-9 yaş arası, 11 olgunun (%34,3) 10-14 yaş arası, 2 olgunun (%6,2) 15-18 yaş arasında olduğu gözlemlendi. Olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 3'te, yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4'te verilmiştir. Olgulara ait demografik özellikler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Olgulara ait demografik özellikler.

	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
0-4 yaş	2 (%25)	6 (%75)	8 (%100)
5-9 yaş	4 (%36)	7 (%64)	11 (%100)
10-14 yaş	1 (%9)	10 (%91)	11 (%100)
15-18 yaş	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)
Toplam	8 (%25)	24 (%75)	32 (%100)



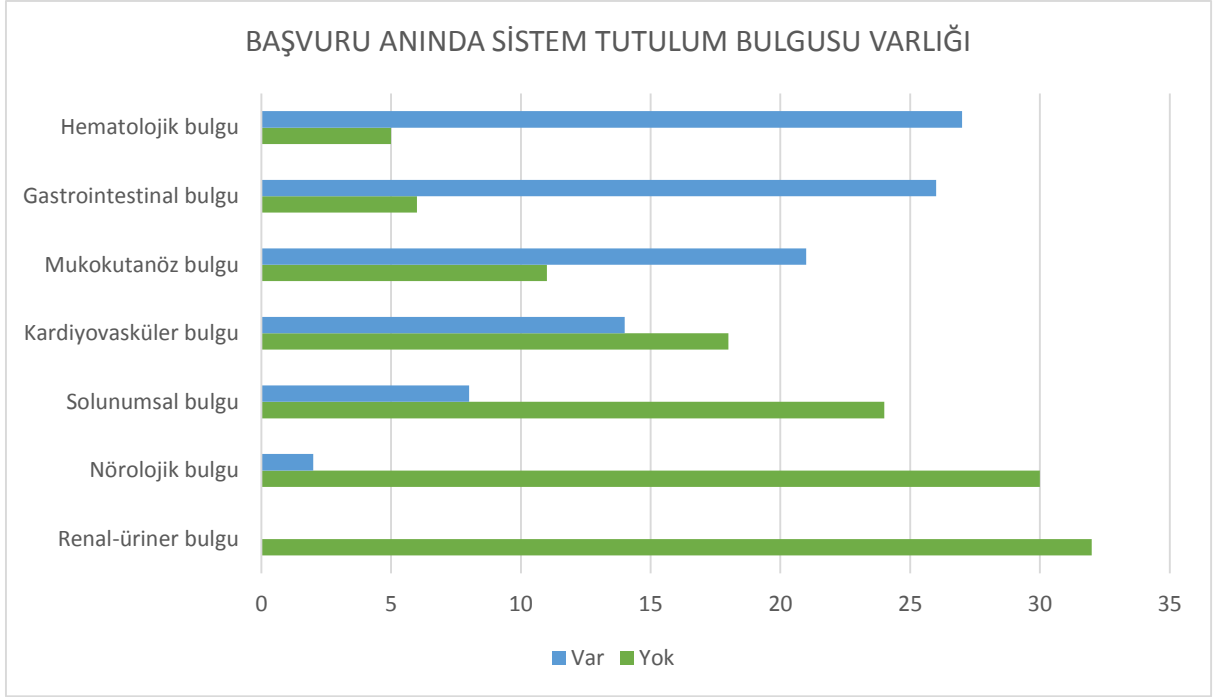
Şekil 3. Cinsiyete göre dağılım.



Şekil 4. Yaş gruplarına göre dağılım.

Çalışmaya alınan 32 hastanın 30'unda bilinen bir kronik hastalık öyküsü yoktu. Kalan 2 hastanın birinde kronik bronşit öyküsü, diğerinde hipoksik iskemik ensefalopati sekeli mevcuttu. Vücut kitle indeksine göre (VKI) olgular; zayıf (n=14, %44), normal (n=11, %34), fazla kilolu (n=5, %16), obez (n=2, %6) olarak nitelendirildi.

Olguların tümünde başvuru şikâyeti olarak ≥ 3 gün süren $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ateş öyküsü vardı (n=32). Başvuru anında hastalarda en sık hematolojik sistem ve gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Yirmi yedi hastada hematolojik sistem (%84,3), 26 hastada gastrointestinal sistem (%81,2), 21 hastada mukokutanöz (%65,6), 14 hastada kardiyovasküler sistem (%43,7), 8 hastada solunum sistemi (%25), 2 hastada nörolojik sistem (%6,2) tutulumu mevcuttu. Renal-üriner sistem tutulumu ile başvuran hasta yoktu. PIMS tanısı ile çalışmaya alınan toplam 32 olgunun 21'inde (%65) ≥ 3 sistem tutulumu vardı. Olguların başvuru anındaki sistem tutulumları Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Başvuru anında olgulardaki sistem tutulum varlığı

Olgularda en sık gözlenen hematolojik sistem bulgusu D-dimer yüksekliği idi (%93,7). Diğer hematolojik bulgular PT veya aPTT yüksekliği, INR yüksekliği, trombositopeniydi. En sık gözlenen gastrointestinal bulgu kusmaydı (%53,1). Diğer GİS bulguları ishal, karın ağrısı, akut batın benzeri tablo, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklikti. Bir olgu (n=1, %3,1) akut batın benzeri tablo ile başvurdu ve pankreatit tanısı aldı. En sık gözlenen mukokutanöz bulgu döküntü idi (%40,6). Diğer mukokutanöz bulgular konjonktivit, oral mukoza değişiklikleri, el ve ayaklarda soyulma/ödemdi. En sık gözlenen kardiyovasküler bulgu ekokardiyografide (EKO) saptanan mitral yetersizlik idi (%37,5). Diğer kardiyovasküler bulgular hipotansiyon, S3 gallop ritm, EKO’da saptanan sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, perikardiyal effüzyon ve dilate LMCA’ydı. Solunum sistemi tutulumu olan hastaların tümünde öksürük/taşıpne ve akciğer grafide pnömoni/plevral effüzyon lehine bulgular mevcuttu. Bilinç bulanıklığı ve menenjizm ile başvuran 2 hasta PIMS’da nörolojik tutulum lehine değerlendirildi.

Olgularda en sık saptanan sistem tutulumlarından; hematolojik, gastrointestinal, mukokutanöz ve kardiyovasküler bulgular Şekil 6’da verilmiştir. Klinik semptom ve bulguların dağılımı Tablo 4’te sunulmuştur.



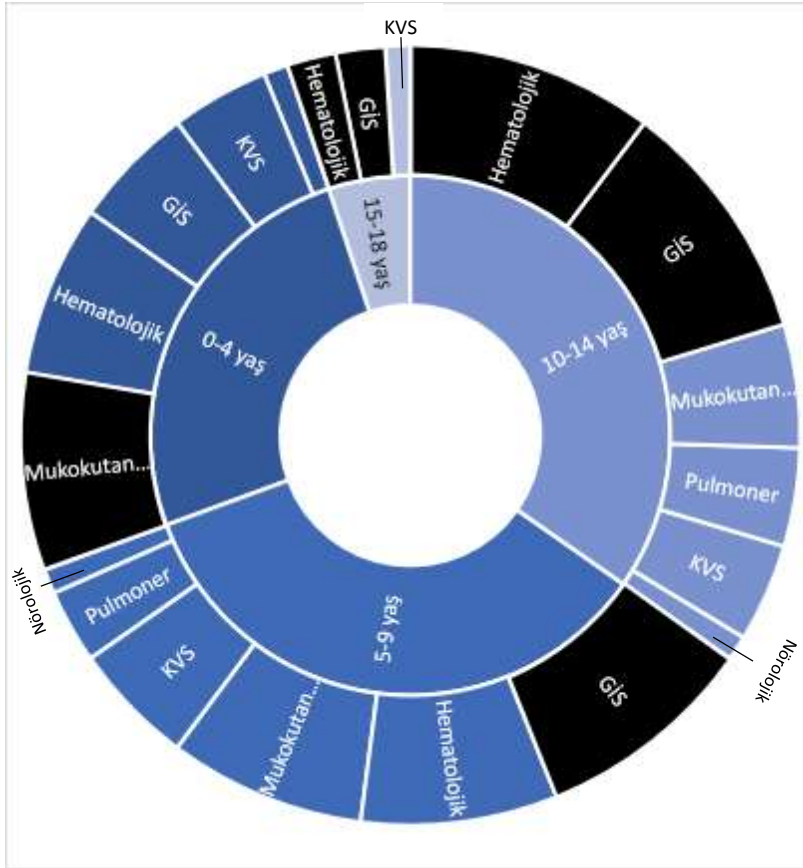
Şekil 6. En sık saptanan sistem tutulum bulguları.

Tablo 4. Olguların demografik özellikleri. Klinik semptom ve bulguların dağılımı.

	PIMS (n=32)
Yaş (yıl)	
Ortalama $\pm$ SD	8,37 $\pm$ 4,32
Ortanca (min-maks)	6,5 (1,78-17,42)
Yaş (yıl) n (%)	
0-4 yaş	8 (%25)
5-9 yaş	11 (%34,3)
10-14 yaş	11 (%34,3)
15-18 yaş	2 (%6,2)
Cinsiyet n (%)	
Kız	8 (%25)
Erkek	24 (%75)
Tanı anındaki klinik semptom veya bulgu n (%)	
Döküntü	13 (%40,6)
Konjonktivit	11 (%34,3)
Çilek dili, dudaklarda çatlaklar	6 (%18,7)
El ve ayaklarda kızarıklık, soyulma veya ödem	3 (%9,3)
Karın ağrısı	10 (%31,2)
İshal	15 (%46,8)
Kusma	17 (%53,1)
Akut batın ve benzeri tablo	1 (%3,1)
Karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği	12 (%37,5)
Hepatosplenomegali	2 (%6,25)
Lenfadenopati	8 (%25)
D-dimer yüksekliği	30 (%93,7)
Trombositopeni	11 (%34,3)
PT veya aPTT yüksekliği	18 (%56,2)
INR yüksekliği	18 (%56,2)
Hipotansiyon	6 (%18,7)
S3 gallop ritm	2 (%6,2)
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	5 (%15,6)
Mitral yetersizlik	12 (%37,2)
Perikardiyal effüzyon	2 (%6,2)
Dilate LMCA	2 (%6,2)
Bilinç bulanıklığı	1 (%3,1)
Meningizim	1 (%3,1)
Akciğer grafide pnömoni veya plevral effüzyon	8 (%25)
Organ sistemi tutulumu n (%)	
Mukokutanöz	21 (%65,6)
Gastrointestinal	26 (%81,2)
Hematolojik	27 (%84,3)
Kardiyovasküler	14 (%43,7)
Nörolojik	2 (%6,2)
Pulmoner	8 (%25)
≥ 3 sistem tutulumu	21 (%65,6)

0-4 yaş arasındaki hasta grubunda en sık mukokutanöz tutulum (n=8) saptandı, ikinci sıklıkta hematolojik tutulum geldi. 5-9 yaş arasındaki hastalarda en sık GİS (n=9) tutulumu gözlemlendi, ikinci sıklıkta mukokutanöz ve hematolojik tutulum vardı. 10-14 yaş arasındaki hasta

grubunda en sık GİS ve hematolojik tutulum gözlemlendi (n=10), ikinci sıklıkta mukokutanöz tutulum vardı. 15-18 yaş arasındaki hastalarda da yine GİS ve hematolojik tutulum en sık (n=2), ikinci sıklıkta kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu vardı. Yaş gruplarının toplam hasta sayısına göre dağılımı ve sistem tutulumlarının hasta yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Yaş gruplarının toplam hasta sayısına göre dağılımı ve sistem tutulumlarının hasta yaş gruplarına göre dağılımı.

Olguların hastanede kaldığı gün sayısı, mukokutanöz tutulum, GİS tutulumu, hematolojik tutulum, KVS tutulumu, nörolojik tutulum, pulmoner tutulum ve ≥ 3 sistem tutulumu ile; cinsiyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde, kız ve erkekler arasında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hastanede kalınan gün sayısı ve sistem tutulumları ile; olguların cinsiyetleri arasındaki ilişki.

		Kız	Erkek	p *
Hastanede kaldığı gün	<7 gün	6	13	0,420
	≥7 gün	2	11	
Mukokutanöz tutulum		5	16	1,0
Gastrointestinal tutulum		8	18	0,296
Hematolojik tutulum		6	21	0,578
Kardiyovasküler tutulum		4	10	0,703
Nörolojik tutulum		1	1	0,444
Pulmoner tutulum		3	5	0,378
≥3 sistem tutulumu		5	16	1,0

*Ki-Kare Testi

Hastalar yaş grupları ve VKI'lerine göre; hastanede kaldığı gün sayısı, mukokutanöz tutulum, GİS tutulumu, hematolojik tutulum, KVS tutulumu, nörolojik tutulum, pulmoner tutulum ve ≥3 sistem tutulumu açısından karşılaştırıldığında; yaş grubu ile mukokutanöz tutulum arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. 0-4 yaş arası hastaların tümünde mukokutanöz tutulum saptanmıştır (n=8). Diğer klinik değişkenler ile; VKI ve yaş grupları arasında ise anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastanede kalınan gün sayısı ve sistem tutulumları ile; olguların yaş grupları ve VKI arasındaki ilişki

		Yaş						VKI					
		0-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15-18 yaş	Toplam	p*	Zayıf	Normal	Falza kilolu	Obez	Toplam	p*
Hastanede kaldığı gün	<7 gün	5	5	8	1	19	0,615	7	6	4	2	19	0,413
	≥7 gün	3	6	3	1	13		7	5	1	0	13	
Mukokutanöz tutulum	Yok	0	3	6	2	11	0,017	2	6	2	1	11	0,189
	Var	8	8	5	0	21		12	5	3	1	21	
Gastrointestinal tutulum	Yok	3	2	1	0	6	0,394	5	1	0	0	6	0,177
	Var	5	9	10	2	26		9	10	5	2	26	
Hematolojik tutulum	Yok	1	3	1	0	5	0,590	3	2	0	0	5	0,635
	Var	7	8	10	2	27		11	9	5	2	27	
Kardiyovasküler tutulum	Yok	4	6	7	1	18	0,937	7	7	3	1	18	0,913
	Var	4	5	4	1	14		7	4	2	1	14	
Nörolojik tutulum	Yok	8	10	10	2	30	0,809	13	11	5	1	30	0,055
	Var	0	1	1	0	2		1	0	0	1	2	
Pulmoner tutulum	Yok	7	8	7	2	24	0,548	12	6	5	1	24	0,130
	Var	1	3	4	0	8		2	5	0	1	8	
≥3 sistem tutulumu	Yok	1	5	4	1	11	0,470	5	5	1	0	11	0,549
	Var	7	6	7	1	21		9	6	4	2	21	

*Ki-Kare Testi

Olguların EKO bulguları ile; yaş grupları ve VKI arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. EKO bulguları ile; yaş grupları ve VKI arasındaki ilişki

		Yaş					p*	VKI				Toplam	p*
		0-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15-18 yaş	Toplam		Zayıf	Normal	Falza kilolu	Obez		
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	Yok	7	10	8	2	27	0,590	12	9	4	2	27	0,915
	Var	1	1	3	0	5		2	2	1	0	5	
Mitral yetersizlik	Yok	5	6	8	1	20	0,820	8	7	4	1	20	0,810
	Var	3	5	3	1	12		6	4	1	1	12	
Perikardiyal effüzyon	Yok	6	11	11	2	30	0,094	12	11	5	2	30	0,433
	Var	2	0	0	0	2		2	0	0	0	2	
Dilate LMCA	Yok	7	10	11	2	30	0,670	13	10	5	2	30	0,888
	Var	1	1	0	0	2		1	1	0	0	2	

*Ki-Kare Testi

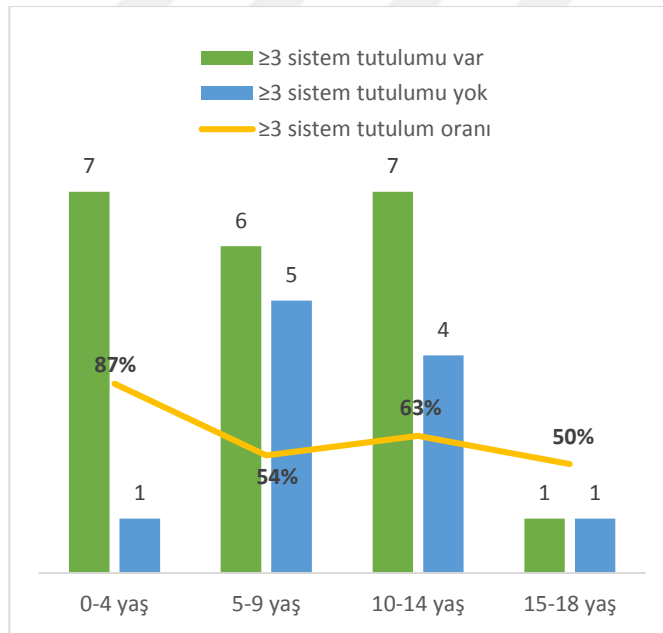
Mukokutanöz tutulumu olan hastaların, mukokutanöz tutulumu olmayan hastalara göre yaş ortalaması anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 8).

Tablo 8. Yaş ortalaması ile mukokutanöz tutulum arasındaki ilişki

	Mukokutanöz tutulumu olan hastalar (n=21)	Mukokutanöz tutulumu olmayan hastalar (n=11)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
Yaş (yıl) ortalaması	6,56	11,83	-5,27	(-2,57) – (-7,98)	p=<0,001

*Student-t testi

PIMS tanısı ile çalışmaya alınan toplam 32 olgunun 21’inde (%65) ≥ 3 sistem tutulumu vardı. Yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 0-4 yaş arasında olan 8 hastanın 7’sinde (%87), 5-9 yaş arasında olan 11 hastanın 6’sında (%54), 10-14 yaş arasında olan 11 hastanın 7’sinde (%63), 15-18 yaş arasındaki 2 hastanın 1’inde (%50) ≥ 3 sistem tutulumu mevcuttu. Yaş gruplarına göre ≥ 3 sistem tutulum dağılımı Şekil 8’de verilmiştir.



Şekil 8. Yaş gruplarına göre ≥ 3 sistem tutulum yüzdeleri.

Olgulardan alınan tüm kan kültürleri, üreme olmadığı yönünde sonuçlandı (n=32, %100). Tanı anında menenjizm bulgusu olan bir hastadan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği alındı ve BOS kültüründe üreme olmadığı görüldü (n=1, %3,1). Hastaların %62,5’inde Covid temas öyküsü (n=20), %93,7’inde tanı anında Covid antikor pozitifliği (n=30), %18,7’inde

Covid PCR pozitiflik öyküsü (n=6), %3,1'ünde tanı anında Covid PCR pozitifliği (n=1) vardı (Tablo 9).

Olguların tamamında CRP yüksekliği (n=32, %100) ve ESH yüksekliği (n=32, %100) mevcuttu. On altı hastada hiperferritinemi (%50), 18 hastada hiperfibrinojenemi (%56,2), 16 hastada LDH yüksekliği (%50), 16 hastada lökositoz (%50), 24 hastada nötrofili (%75), 25 hastada lenfopeni (%78,1), 5 hastada monositoz (%15,6), 25 hastada yaşa göre nötrofil/lenfosit oranında yükseklik (%78,1), 3 hastada MPV yüksekliği (%9,3), 11 hastada trombositopeni (%34,3), 3 hastada trombositoz (%9,3), 30 hastada D-dimer yüksekliği (%93,7), 21 hastada hipoalbuminemi (%65,6), 20 hastada hiponatremi (%62,5), 12 hastada troponin-I yüksekliği (%37,5), 23 hastada pro-BNP yüksekliği (%71,8) mevcuttu. Olguların laboratuvar bulguları Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Olguların laboratuvar bulguları (1)

	n (%)
SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı veya ilişkisi	
Covid temas öyküsü	20 (%62)
Tanı anında Covid antikor pozitifliği	30 (%93,7)
Covid PCR pozitiflik öyküsü	6 (%18,7)
Tanı anında Covid PCR pozitifliği	1 (%3,1)
CRP yüksekliği	32 (%100)
ESH yüksekliği	32 (%100)
Hiperferritinemi	16 (%50)
Hiperfibrinojenemi	18 (%56,2)
LDH yüksekliği	16 (%50)
Lökositoz	16 (%50)
Nötrofili	24 (%75)
Lenfopeni	25 (%78,1)
Monositoz	5 (%15,6)
Yaşa göre nötrofil/lenfosit oranında yükseklik	25 (%78,1)
MPV yüksekliği	3 (%9,3)
Trombositopeni	11 (%34,3)
Trombositoz	3 (%9,3)
D-dimer yüksekliği	30 (%93,7)
Hipoalbuminemi	21 (%65,6)
Hiponatremi	20 (%62,5)
Troponin-I yüksekliği	12 (%37,5)
Pro-BNP yüksekliği	23 (%71,8)

Tablo 10. Olguların laboratuvar bulguları (2)

CRP düzeyi (mg/L)	
Ortalama $\pm$ SD	168,57 $\pm$ 93,3
Ortanca (min-maks)	134 (18,6-409,5)
ESH düzeyi (mm/saat)	
Ortalama $\pm$ SD	61,56 $\pm$ 24,32
Ortanca (min-maks)	70 (16-90)
Ferritin düzeyi (ng/mL)	
Ortalama $\pm$ SD	385,25 $\pm$ 314,33
Ortanca (min-maks)	333,65 (40-1500)
Fibrinojen düzeyi (mg/dL)	
Ortalama $\pm$ SD	521,82 $\pm$ 176,5
Ortanca (min-maks)	465,75 (244,12-870,68)
LDH düzeyi (u/L)	
Ortalama $\pm$ SD	323,66 $\pm$ 85,02
Ortanca (min-maks)	294,5 (161-549)
Lökosit sayısı (/mm³)	
Ortalama $\pm$ SD	10643,75 $\pm$ 6101,3
Ortanca (min-maks)	9000 (3100-28200)
Nötrofil sayısı (/mm³)	
Ortalama $\pm$ SD	8604,38 $\pm$ 5543,37
Ortanca (min-maks)	7450 (1500-24800)
Lenfosit sayısı (/mm³)	
Ortalama $\pm$ SD	1255 $\pm$ 1319,4
Ortanca (min-maks)	1000 (390-7800)
Monosit sayısı (/mm³)	
Ortalama $\pm$ SD	589,06 $\pm$ 556,15
Ortanca (min-maks)	410 (100-2500)
Yaş göre nötrofil/lenfosit oranı	
Ortalama $\pm$ SD	9,48 $\pm$ 6,73
Ortanca (min-maks)	8,07 (1,36-29,8)
MPV düzeyi (fl)	
Ortalama $\pm$ SD	9,2 $\pm$ 1,22
Ortanca (min-maks)	9,1 (7-12)
Trombosit sayısı (/mm³)	
Ortalama $\pm$ SD	220,03 $\pm$ 121,61
Ortanca (min-maks)	188 (47-508)
D-dimer düzeyi (mg/L)	
Ortalama $\pm$ SD	3,44 $\pm$ 2,42
Ortanca (min-maks)	3,11 (0,45-8,1)
Albumin düzeyi (gr/dL)	
Ortalama $\pm$ SD	3,22 $\pm$ 0,64
Ortanca (min-maks)	3,2 (2,2-4,5)
Sodyum düzeyi (mmol/L)	
Ortalama $\pm$ SD	133,87 $\pm$ 3,39
Ortanca (min-maks)	134 (128-141)
Troponin-I düzeyi (ng/L)	
Ortalama $\pm$ SD	149,22 $\pm$ 274,08
Ortanca (min-maks)	23,3 (0,1-1087,6)
Pro-BNP düzeyi (pg/ml)	
Ortalama $\pm$ SD	1298,88 $\pm$ 2154,32
Ortanca (min-maks)	720 (121-11773,4)

Olguların tamamında CRP ve ESH yüksekliği mevcuttu (n=32, %100). CRP yüksekliği ve ESH yüksekliği haricindeki laboratuvar bulguları ile sistem tutulumları arasındaki ilişki incelendiğinde hiperfibrinojenemi, hipoalbuminemi, troponin-1 yüksekliği ve pro-BNP yüksekliği ile kardiyovasküler sistem tutulumu arasında anlamlı bir ilişki kaydedilmiştir. Hiperfibrinojenemi, hiponatremi ve troponin-1 yüksekliği ile ≥ 3 sistem tutulumu arasında anlamlı bir ilişki kaydedilmiştir (Tablo 11).



Tablo 11. Olguların laboratuvar bulguları ile; sistem tutulumları ve ≥ 7 gün hastanede yatış arasındaki ilişki (1)

	Mukokutanöz tutulum	GİS tutulum	Hematolojik tutulum	KVS tutulum	Nörolojik tutulum	Pulmoner tutulum	≥ 3 sistem tutulumu	≥ 7 gün hastanede yatış
Hiperferritinemi	p = 0,457	p = 0,172	p = 1	p = 1	p = 0,484	p = 0,685	p = 0,264	p = 0,472
Hiperfibrinojenemi	p = 1	p = 0,064	p = 0,142	p = 0,025	p = 0,492	p = 0,703	p = 0,027	p = 0,892
LDH yüksekliği	p = 0,457	p = 1	p = 1	p = 0,476	p = 0,484	p = 0,685	p = 0,710	p = 0,472
Lökositoz	p = 0,457	p = 0,654	p = 1	p = 0,154	p = 0,484	p = 1	p = 0,063	p = 1
Nötrofili	p = 0,397	p = 1	p = 0,578	p = 0,053	p = 1	p = 1	p = 0,088	p = 0,420
Lenfopeni	p = 0,667	p = 0,101	p = 0,296	p = 1	p = 1	p = 0,327	p = 0,667	p = 0,195
Monositoz	p = 0,138	p = 0,228	p = 0,163	p = 1	p = 1	p = 1	p = 1	p = 0,625
Yaşa göre Nötrofil/Lenfosit oranında yükseklik	p = 0,667	p = 0,101	p = 0,296	p = 0,426	p = 1	p = 1	p = 0,197	p = 0,671
MPV yüksekliği	p = 1	p = 1	p = 1	p = 0,073	p = 1	p = 0,147	p = 0,534	p = 0,552
Trombositopeni	p = 0,123	p = 0,637	p = 0,138	p = 0,266	p = 1	p = 0,681	p = 0,442	p = 1
Trombositoz	p = 0,534	p = 0,476	p = 0,410	p = 0,568	p = 1	p = 0,555	p = 1	p = 1
D-dimer yüksekliği	p = 1	p = 1	p = 0,020	p = 0,492	p = 1	p = 0,444	p = 0,111	p = 0,502
Hipoalbuminemi	p = 0,442	p = 0,148	p = 1	p = 0,008	p = 1	p = 1	p = 0,123	p = 0,450
Hiponatremi	p = 0,703	p = 0,165	p = 0,338	p = 0,098	p = 0,516	p = 1	p = 0,006	p = 0,267
Troponin-I yüksekliği	p = 0,465	p = 0,370	p = 0,626	p = 0,043	p = 0,516	p = 0,116	p = 0,002	p = 1
Pro-BNP yüksekliği	p = 0,441	p = 0,314	p = 0,121	p = 0,044	p = 1	p = 1	p = 0,213	p = 0,249

Ki-Kare Testi

Çilek dili, dudaklarda çatlaklar ile monositoz arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Çilek dili ve dudaklarda çatlak riski; monositoz olan hastalarda 12 kat artmıştır (Tablo 12). El ve ayaklarda kızarıklık, soyulma ve ödem ile MPV yüksekliği arasında anlamlı ilişki görülmüştür. El ve ayaklarda kızarıklık, soyulma ve ödem riski; MPV yüksekliği olan hastalarda 56 kat artmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Çilek dili, dudaklarda çatlaklar, el ve ayaklarda kızarıklık, soyulma ve ödem ile labotaruvar bulguları arasındaki ilişki.

		Çilek dili, dudaklarda çatlaklar				
		Yok	Var	Toplam	p*	O.R.
Monositoz	Yok	24	3	27	0,034	12,0
	Var	2	3	5		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						1,39 – 103,48
		El ve ayaklarda kızarıklık, soyulma ve ödem				
		Yok	Var	Toplam	p*	O.R.
MPV yüksekliği	Yok	28	1	29	0,018	56,0
	Var	1	2	3		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						2,47 – 1269,58

*Ki-Kare Testi

CRP ortalaması, ESH ortalaması, ferritin ortalaması, fibrinojen ortalaması, D-dimer ortalaması, MPV ortalaması; gastrointestinal sistem tutulumu (GİS) olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek saptanırken, GİS tutulumu olmayan hastalarda daha düşüktü. Sodyum ortalaması, GİS tutulumu olan hastalarda anlamlı derecede daha düşük saptanırken, GİS tutulumu olmayan hastalarda daha yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13. Laboratuvar bulguları ile GİS tutulumu arasındaki ilişki.

	GIS tutulumu olan hastalar (n=26)	GIS tutulumu olmayan hastalar (n=6)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
CRP ortalaması	181,95	110,62	71,33	113,28 - 29,38	p=0,002
ESH ortalaması	66,31	41	25,31	46,13 -4,48	p=0,019
Ferritin ortalaması	439,93	148,32	291,61	566,44 - 16,79	p=0,038
Fibrinojen ortalaması	546,74	413,84	132,9	215,51 -50,29	p=0,003
D-dimer ortalaması	3,84	1,69	2,16	3,34 -0,98	p=0,001
MPV ortalaması	9,4	8,32	1,09	2,16 -0,02	p=0,047
Sodyum ortalaması	133,12	137,17	-4,05	(-1,25) – (- 6,85)	p=0,006

*Student-t testi

Kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu olan hastalarda CRP ortalaması, lökosit sayısı ortalaması, Troponin-I ortalaması; KVS tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Albumin ortalaması, KVS tutulumu olan hastalarda KVS tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 14).

Tablo 14. Laboratuvar bulguları ile KVS tutulumu arasındaki ilişki.

	Kardiyovasküler tutulum olan hastalar (n=14)	Kardiyovasküler tutulum olmayan hastalar (n=18)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
CRP ortalaması	207,61	138,21	69,41	133,4 - 5,42	p=0,034
Lökosit sayısı ortalaması	13062,86	8762,22	4300,63	8519,87 - 81,4	p=0,046
Albumin ortalaması	2,86	3,5	-0,64	(-0,22) – (-1,05)	p=0,004
Troponin-I ortalaması	252,97	37,49	215,48	419,76 -11,19	p=0,04

*Student-t testi

Kardiyovasküler tutulum ile hiperfibrinojenemi, hipoalbuminemi, troponin-I yüksekliği ve BNP yüksekliği arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Kardiyovasküler tutulum riski hiperfibrinojenemi olan hastalarda 5,7 kat; hipoalbuminemi olan hastalarda 16,2 kat; troponin yüksekliği olan hastalarda 4,6 kat; BNP yüksekliği olan hastalarda 10,4 kat artmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Laboratuvar bulguları ile KVS tutulumu arasındaki ilişki

		Kardiyovasküler tutulum				
		Yok	Var	Toplam	p*	O.R
Hiperfibrinojenemi	Yok	11	3	14	0,025	5,76
	Var	7	11	18		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						1,18 - 28,25
Hipoalbuminemi	Yok	10	1	11	0,008	16,25
	Var	8	13	21		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						1,74 – 152,09
Troponin yüksekliği	Yok	14	6	20	0,043	4,67
	Var	4	8	12		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						1,01 - 21,65
BNP yüksekliği	Yok	8	1	9	0,044	10,4
	Var	10	13	23		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						1,11 – 97,34

*Ki-Kare Testi

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan hastalara kıyasla CRP ortalaması ve MPV ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti. Trombosit sayısı ortalaması, albumin ortalaması ve sodyum ortalaması; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 16).

Tablo 16. Laboratuvar bulguları ile sol ventrikül disfonksiyonu arasındaki ilişki.

	Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalar (n=5)	Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan hastalar (n=27)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
CRP ortalaması	265,94	150,54	115,4	199,32 - 31,48	p=0,009
Trombosit sayısı ortalaması	117,8	238,96	-121,16	(-6,85) - (-235,48)	p=0,038
MPV ortalaması	10,98	8,87	2,11	3,06 - 1,16	p=<0,001
Albumin ortalaması	2,6	3,34	- 0,74	(-0,15) – (-1,33)	p=0,016
Sodyum ortalaması	130,8	134,44	- 3,64	(-0,5) – (-6,79)	p=0,024

*Student-t testi

Mutlak nötrofil sayısı ortalaması ve nötrofil/lenfosit oranı ortalaması, mitral yetersizliği olan hastalarda daha yüksekken; mitral yetersizliği olmayan hastalarda daha düşüktü. Albumin düzeyi ortalaması, mitral yetersizliği olan hastalarda anlamlı derecede daha düşükken; mitral yetersizliği olmayan hastalarda daha yüksekti (Tablo 17).

Tablo 17. Laboratuvar bulguları ile mitral yetersizlik arasındaki ilişki.

	Mitral yetersizlik olan hastalar (n=12)	Mitral yetersizlik olmayan hastalar (n=20)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
Mutlak nötrofil sayısı ortalaması	11095	7110	3985	(7915,74 - 54,26)	p=0,047
Nötrofil/lenfosit oranı ortalaması	12,52	7,66	4,86	(9,63 - 0,09)	p=0,046
Albumin ortalaması	2,88	3,43	- 0,54	(-0,1) – (-0,99)	p=0,018

*Student-t testi

Olgularda mitral yetersizlik ile hiperfibrinojenemi ve hipoalbuminemi arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Mitral yetersizlik olma riski; hiperfibrinojenemi olan hastalarda 7,5 kat, hipoalbuminemi olan hastalarda 11 kat artmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Laboratuvar bulguları ile mitral yetersizlik arasındaki ilişki.

		Mitral yetersizlik				
		Yok	Var	Toplam	p*	O.R
Hiperfibrinojenemi	Yok	12	2	14	0,017	7,5
	Var	8	10	18		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst) 1,29 - 43,69
Hipoalbuminemi	Yok	10	1	11	0,023	11
	Var	10	11	21		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst) 1,19 – 101,98

*Ki-Kare Testi

Dilate LMCA saptanan hastalardaki lökosit sayısı ortalaması; dilate LMCA saptanmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 19).

Tablo 19. Laboratuvar bulguları ile dilate LMCA arasındaki ilişki.

	Dilate LMCA olan hastalar (n=2)	Dilate LMCA olmayan hastalar (n=30)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
Lökosit sayısı ortalaması	19140	10077,33	9062,67	17673,66 - 451,67	p=0,04

*Student-t testi

CRP, ferritin, fibrinojen, lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve troponin-I ortalaması; ≥ 3 sistem tutulumu olan hastalarda, ≥ 3 sistem tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Albumin ortalaması ve sodyum ortalaması; ≥ 3 sistem tutulumu olan hastalarda, ≥ 3 sistem tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Laboratuvar bulguları ile ≥ 3 sistem tutulumu arasındaki ilişki.

	3 ve daha fazla sistem tutulumu olan hastalar (n=21)	3 ve daha fazla sistem tutulumu olmayan hastalar (n=11)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
CRP ortalaması	198,45	111,54	86,91	140,23 - 33,59	p=0,002
Ferritin ortalaması	471,15	221,27	249,87	474,18 - 25,57	p=0,03
Fibrinojen ortalaması	583,8	403,49	180,31	274,92 - 85,7	p=0,001
Lökosit sayısı ortalaması	12382,38	7324,55	5057,84	8455,44 - 1660,23	p=0,005
Mutlak nötrofil sayısı ortalaması	10257,62	5448,18	4809,44	7829,57 - 1789,31	p=0,003
Albumin ortalaması	3,05	3,55	-0,51	(-0,05) - (-0,97)	p=0,032
Sodyum ortalaması	132,95	135,64	-2,68	(-0,27) - (-5,1)	p=0,031
Troponin-I ortalaması	209,32	6,49	202,83	351,99 - 53,67	p=0,01

*Student-t testi

Üç ve daha fazla sistem tutulumu ile hiperfibrinojenemi ve hiponatremi arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Üç ve daha fazla sistem tutulumu riski, hiperfibrinojenemi olan hastalarda 6,6 kat; hiponatremi olan hastalarda 11,3 kat artmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Laboratuvar bulguları ile ≥ 3 sistem tutulumu arasındaki ilişki.

		≥ 3 sistem tutulumu				
		Yok	Var	Toplam	p*	O.R
Hiperfibrinojenemi	Yok	8	6	14	0,027	6,67
	Var	3	15	18		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						1,31 - 34,03
Hiponatremi	Yok	8	4	12	0,006	11,33
	Var	3	17	20		Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)
						2,04 – 63,08

*Ki-Kare Testi

Olguların tümüne 2gr/kg IVIG verildi ve 2mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı (n=32, %100). Hastaların tedavileri düzenlenirken, Amerikan Romatoloji Koleji'nin yayınladığı klavuzlar rehber alındı (9). Hastaların taburculuk sonrasında, steroid tedavilerinde kademeli olarak azaltma planı uygulandı.

Hastalığın şiddetine göre 31 hasta (%96,8) hafif PIMS, 1 hasta (%3,1) ağır PIMS olarak sınıflandırıldı (205). Ağır PIMS olarak sınıflandırılan hastanın EKO'sunda, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve mitral yetersizlik mevcuttu; çeliken akciğer grafide pnömoni ve plevral effüzyon bulguları vardı. Ağır PIMS olarak sınıflandırılan hasta 2gr/kg IVIG, 2mg/kg/gün metilprednizolon tedavisine ek olarak güçlendirilmiş immunomodülatör tedavi (30mg/kg/gün metilprednizolon) gerektirdi; 2lt/dk maske ile serbest akım oksijen ihtiyacı ve inotrop tedavi gereksinimi de olan hasta Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ)'nde takip edildi (n=1, %3,1). Hafif PIMS olarak değerlendirilen diğer hastalar; güçlendirilmiş immunomodülatör tedavi, oksijen desteği, inotrop tedavi ve ÇYBÜ takibi gerektirmedi (n=31, %96,8). İnfliksimab, anakinra, EKMO, plazmaferez tedavileri başlamayı gerektiren hasta olmadı.

Tanı anında D-dimer<3mg/L olan 15 hastaya (%46,8) profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) uygulandı. D-dimer>3mg/L olan 15 hastaya (%46,8) tedavi dozunda DMAH başlandı; bu hastaların kontrol tetkiklerinde D-dimer<3mg/L olduğu görüldüğünde profilaktik DMAH'e geçildi. Kontrol laboratuvar tahlillerinde trombosit sayısı > 80000/mm³ olduğu

görülen ve aktif kanaması/önemli kanama riski olmayan bu hastalara taburculuk sırasında asetilsalisilik asit (3-5mg/kg/gün ASA) tedavisine geçildi (n=30, %93,7).

Ekokardiyografi’de dilate sol ana koroner arter (LMCA) saptanan 2 hastaya (%6,2) 75-100mg/kg/gün asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi başlandı. Hastalara başlanan ASA tedavileri, tanıdan ≥ 4 hafta sonra koroner arterlerin normal olduğu doğrulanana kadar sürdürüldü. Steroid ve ASA tedavisi alan PIMS hastalarında gastrointestinal komplikasyonları önlemek için anti-asit tedaviler de başlandı.

Hastaların tümüne, kan kültürü sonucu öğrenilene kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri başlandı (n=32, %100). Olgulara uygulanan tedaviler Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22. Olguların tedavi dağılımı.

	n	%
IVIG 2gr/kg	32	%100
Metilprednizolon 2mg/kg/gün	32	%100
Metilprednizolon 30mg/kg/gün	1	%3,1
Proflaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin	15	%46,8
Tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin	15	%46,8
Antiagregan dozda asetilsalisilik asit tedavisi	30	%93,7
Antiinflamatuvar dozda asetilsalisilik asit tedavisi	2	%6,2
İnotrop gereksinimi	1	%3,1
Oksijen gereksinimi	1	%3,1
Güçlendirilmiş immunomodülatör tedavi	1	%3,1
Çocuk yoğun bakım ünitesi takibi	1	%3,1
Geniş spektrumlu antibiyotik	32	%100

Hastanede kaldığı gün sayısı ≥ 7 gün olan 13 olgu (%40,6), < 7 gün olan 19 olgu (%59,3) mevcuttu. Olguların mukokutanöz, gastrointestinal, hematolojik, kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner ve ≥ 3 sistem tutulumu ile hastanede kalış süresi arasında ilişki görülmedi (Tablo 23).

Tablo 23. Olguların sistem tutulumları ile hastanede kaldıkları gün sayısı arasındaki ilişki

		Hastanede kalış süresi <7 gün olan hasta (n)	Hastanede kalış süresi ≥7 gün olan hasta (n)	Toplam	p*
Mukokutanöz tutulum	Yok	7	4	11	1,0
	Var	12	9	21	
Gastrointestinal tutulum	Yok	2	4	6	0,194
	Var	17	9	26	
Hematolojik tutulum	Yok	3	2	5	1,0
	Var	16	11	27	
Kardiyovasküler tutulum	Yok	13	5	18	0,093
	Var	6	8	14	
Nörolojik tutulum	Yok	18	12	30	1,0
	Var	1	1	2	
Pulmoner tutulum	Yok	14	10	24	1,0
	Var	5	3	8	
≥3 sistem tutulumu	Yok	7	4	11	1,0
	Var	12	9	21	

*Ki-Kare Testi

Hastalardaki albumin ortalaması, hastanede 7 günden fazla kalan hastalarda; hastanede 7 günden az kalan hastalara göre anlamlı derecede daha düşüktü. Nötrofil/lenfosit sayısı ortalaması, hastanede 7 günden fazla kalan hastalarda; hastanede 7 günden az kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 24).

Tablo 24. Olguların laboratuvar bulguları ile hastanede kaldıkları gün sayısı arasındaki ilişki (1)

	Hastanede 7 günden fazla kalan hastalar (n=13)	Hastanede 7 günden az kalan hastalar (n=19)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
Albumin ortalaması	2,95	3,41	-0,46	(-0,02) – (-0,91)	p=0,043
Nötrofil/lenfosit oranı ortalaması	13,26	6,9	6,36	11,53 - 1,19	p=0,019

*Student-t testi

Lenfopeni olmayan hastaların hastanede kaldığı gün ortalaması 5; lenfopeni olan hastaların hastanede kaldığı gün ortalaması ise 7,56 olarak izlenmiş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (Tablo 25).

Tablo 25. Olguların laboratuvar bulguları ile hastanede kaldıkları gün sayısı arasındaki ilişki (2)

	Lenfopeni olan hastalar (n=25)	Lenfopeni olmayan hastalar (n=7)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
Hastanede kaldığı gün ortalaması	7,56	5	2,56	5,08 - 0,04	p=0,047

*Student-t testi

MPV yüksekliği olmayan hastaların hastanede kaldığı gün ortalaması; MPV yüksekliği olan hastaların hastanede kaldığı gün ortalamasına göre anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 26).

Tablo 26. Olguların laboratuvar bulguları ile hastanede kaldıkları gün sayısı arasındaki ilişki (3)

	MPV yüksekliği olan hastalar (n=3)	MPV yüksekliği olmayan hastalar (n=29)	Ortalama farkı	Güven aralığı (CI) (Alt-Üst)	p*
Hastanede kaldığı gün ortalaması	11,67	6,52	5,15	8,46 - 1,84	p=0,003

*Student-t testi

Olgular, ateşsiz en az 24 saat gözlemlendikten ve genel durumda iyileşme izlendikten sonra taburcu edildi. Taburculuktan 1 hafta sonra bakılan kontrol kan tetkiklerinde, olguların tümünün inflamatuvar ve kardiyak belirteçlerinin normal aralıkta olduğu görüldü (n=32, %100). Otuz hastanın taburculuk sonrası kontrol EKO'su normaldi (%93,7). İki hastanın kontrol EKO'da sebat eden mitral yetmezliği mevcuttu (%6,2) (Tablo 27).

Tablo 27. Olguların tanı anı ve taburculuktaki EKO bulguları

	Tanı anında saptanan EKO bulguları n (%)	Taburculuk sonrasındaki kontrol EKO bulguları n (%)
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	5 (%15,6)	0 (%0)
Mitral yetersizlik	12 (%37,2)	2 (%6,2)
Perikardiyal effüzyon	2 (%6,2)	0 (%0)
Dilate LMCA	2 (%6,2)	0 (%0)

TARTIŞMA

Pediatric Multisistem İnflamatuvar Sendrom, SARS-CoV2 enfeksiyonundan sıklıkla 2-6 hafta sonra ortaya çıkan; dirençli ateş, gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma, ishal), mukokutanöz değişiklikler (döküntü, konjonktivit), kardiyak bulgular (miyokardit, sol ventrikül disfonksiyonu) ve bazen de nörolojik semptomlarla (baş ağrısı, menenjizm) seyreden, birden fazla organ sisteminin etkilendiği bir durumdur.

Hastalığın nedeni henüz tam aydınlatılamasa da en yaygın görüş, postenfeksiyöz/gecikmiş paraenfeksiyöz mekanizma yoluyla geç ve kontrolsüz bir hiperinflamatuvar yanıtın veya sitokin fırtınasının PIMS'a sebep olduğu yönündedir. Etiyogenez ve patogenezi açıklamaya yönelik; SARS-CoV-2 spike proteininin yüksek afiniteli süperantijen benzeri aktivasyonu (SAg) (80), T-hücresi aktivasyonu (özellikle CD8 +) (75), artmış bir tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) sinyalizasyonu, artmış nükleer faktör (NF)- κ B aktivasyonu (67), otoantikorlar (61) veya devam eden bir SARS-CoV-2 enfektif süreç (56) dahil birçok sebep sunulmuştur.

PIMS, bebeklikten genç erişkinliğe kadar geniş bir yaş aralığında görülebilir. Fakat çoğu çalışmada, hastaların tipik olarak okul çağında olduğu ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Godfred-Cato ve ark.'nın (31) 570 PIMS hastası üzerinde yaptığı çalışmada medyan hasta yaşı 8 yaşı (minimum 2 hafta-maksimum 20 yıl), hastaların %55,4'ü erkek cinsiyetteydi. CDC; 2022 Mayıs ayı itibarı ile, toplam 8525 PIMS hastasının medyan yaşının 9 yaş olduğunu, hastaların %61'inin erkek cinsiyette olduğunu bildirdi. CDC verilerine göre en çok hasta, %46,4 oranıyla 5-11 yaş arasındaki çocuklardan oluşuyordu (41). Çiftdoğan ve ark.'nın (24) yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada da, PIMS tanılı 101 hastanın

medyan yaşı 7 yaşı ve %50,5'i erkek cinsiyetteydi. Haslak ve ark.'nın (44) çalışmasında da ortalama yaş 8.17 ± 4.42 yılı ve hastaların %68'i erkekti. Çalışmamızdaki PIMS tanılı 32 olgunun yaş ortalaması $8,37 \pm 4,32$ yılı. Yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında; 8 olgu (%25) 0-4 yaş arasında, 11 olgu (%34,3) 5-9 yaş arasında, 11 olgu (%34,3) 10-14 yaş arasında, 2 olgu (%6,2) 15-18 yaş arasında saptanmıştır. Cinsiyete göre dağılımında %25'inin kız, %75'inin erkek cinsiyette olduğu görülmüştür.

PIMS tanılı hastaların çoğu daha önceden sağlıklı olan çocuklardan oluşsa da; literatürde aşırı kilo, obezite ve astım gibi komorbid durumlardan da bahsedilmektedir (92). Kaushik ve ark.'nın (94) çalışmasında, 33 hastanın 4'ü (%12) obez, 2'si (%6) fazla kilolu idi. Torres ve ark.'nın (95) incelediği, PIMS tanılı 27 hastanın %26'sında aşırı kilo veya obezite (n=4), astım (n=1), primer immün yetmezlik (n=1) veya prematüre doğum öyküsü (n=1) mevcuttu. Kliniğimizde PIMS tanısı ile takip ettiğimiz 32 olgunun 1'inde kronik bronşit öyküsü (%3,1), 1'inde hipoksik iskemik ensefalopati sekeli mevcuttu (%3,1). Vücut kitle indeksine göre (VKI) olguların %16'sı fazla kilolu (n=5), %6'sı obez (n=2) olarak nitelendirildi.

PIMS tanılı hastaların hastaneye başvuru anındaki en sık semptomu; diğer enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklara göre daha yüksek derecelere ve daha uzun sürelerle ulaşabilen ateştir (9,92). Bizim çalışmamıza dâhil ettiğimiz olguların tümünde (n =32, %100) başvuru şikayeti olarak ≥ 3 gün süren $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ateş öyküsü mevcuttu.

Gastrointestinal sistemin tüm yaş gruplarında genellikle en sık tutulan organ sistemi olduğu belirtilmektedir (92). Feldstein ve ark.'nın (20) 186 PIMS vakasını raporladığı çalışmada en sık tutulan organ sistemleri gastrointestinal (%92), kardiyovasküler (%80), hematolojik (%76), mukokutanöz (%74), solunum (70%) sistemleriydi. Haslak ve ark.'nın (44) PIMS tanılı 76 hastayı retrospektif olarak incelediği çalışmada, en sık tutulan organ sistemleri kardiyovasküler (%93), gastrointestinal (%85), dermatolojik (% 52), solunum (%44), hematolojik (%21), nörolojik (% 18) ve renal (%10) sistemdi. Çiftdoğan ve ark.'nın (42), PIMS'lı 614 hastayı değerlendirdiği çok merkezli retrospektif analizde ise en sık tutulan sistemler hematolojik ve kardiyovasküler sistemlerdi. Bizim çalışmamıza dâhil ettiğimiz 32 olguda ise; hematolojik sistem ve gastrointestinal sistem tutulumu, başvuru anında en sık rastlanan sistem tutulumları idi. 27 olguda hematolojik sistem (%84,3), 26 olguda gastrointestinal sistem (%81,2), 21 olguda mukokutanöz (%65,6), 14 olguda kardiyovasküler sistem (%43,7), 8 olguda solunum sistemi (%25), 2 olguda nörolojik sistem (%6,2) tutulumu saptandı.

Karın ağrısı, ishal, kusma gibi akut gastroenterit veya inflamatuvar barsak hastalığını andıran semptomlar en sık görülen gastrointestinal bulgulardır. Fakat GİS bulgularının hepatomegali, splenomegali, barsak duvar kalınlaşması, terminal ileit/kolit, safra kesesi duvar kalınlaşması, pankreatit dahil olmak üzere geniş bir çeşitliliğe sahip olabileceği de bilinmektedir (92,138). Acharyya ve ark.'nın (137) 17 PIMS hastasından oluşan küçük bir kohort çalışmasında, çok yüksek oranda hastanın (n=9, %53) akut pankreatit tablosuyla başvurduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise en sık gözlenen gastrointestinal bulgunun kusma (n=17, %53,1) olduğu görüldü. İshal (n=15, %46,8), karın ağrısı (n=10, %31,2), akut batin benzeri tablo (n=1, %3,1) ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (n=12, %37,5) diğer GİS tutulum bulguları idi. Bunun yanı sıra 2 olguda hepatosplenomegali saptandı (%6,2). Akut batin benzeri tablo ile başvuran olgu (n=1, %3,1) klinik takibi sırasında pankreatit tanısı aldı.

Birçok çalışmada en yaygın görülen kardiyak etkilenimin; hafif veya orta derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile seyreden akut miyokardiyal disfonksiyon, kapak disfonksiyonu, miyokardit, perikardit/perikardiyal effüzyon, koroner arter dilatasyonu/anevrizması, aritmi, elektriksel iletim anormallikleri olduğu bildirilmiştir (92,109). Valverde ve ark.'nın (111) PIMS tanılı hastalardaki kardiyovasküler bulguları belgelemek için, 17 Avrupa ülkesinden toplam 286 çocuğu dâhil ettiği çalışmasında en sık görülen kardiyovasküler komplikasyon ve bulgular; şok, kardiyak aritmiler, perikardiyal efüzyon, koroner arter dilatasyonu, mitral yetersizlik ve triküspid yetersizliği idi. Ayrıca hastaların yarısından fazlasında azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu mevcuttu. Şen ve ark.'nın (164) PIMS tanılı 45 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada, en sık görülen kardiyovasküler tutulum bulgusu mitral yetersizlikti; diğer bulgular miyokardit, LV disfonksiyonu ve koroner arter dilatasyonu idi. Kliniğimizde, çalışmamıza dâhil ettiğimiz PIMS tanılı olgular arasında en sık saptadığımız kardiyovasküler bulgu mitral yetersizlikti (%37,5). Olgularımızda EKO ile saptanan diğer bulgular; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (n=5, %15,6), perikardiyal effüzyon (n=2, %6,2) ve dilate LMCA (n=2, %6,2)'ydi.

Hastalığın yeni tanımlanmaya başladığı dönemde yayınlanan ilk raporlarda, sistemik hiperinflamasyon/vazodilatasyon veya miyokardiyal tutulumla bağlı kardiyak disfonksiyondan kaynaklanan şok tablosunun sıklığı dikkat çekicidir. PIMS'in ilk olguları olarak da bilinen, Riphagen ve ark.'nın (4) raporladığı 8 hastanın hepsinde (%100) volüm resüsitasyonuna dirençli şok tablosu nedeniyle hemodinamik destek tedavisi gerektiği ve 7'sine (%87) önemli bir solunum tutulumu olmamasına rağmen kardiyovasküler stabilizasyon için mekanik ventilasyon desteği verildiği bildirilmiştir. Belhadjer ve ark.'nın (96) PIMS tanılı 35 hastayı

dâhil ettiği çalışmasında; hastaların %80'inin inotrop tedavisi, %28'inin de buna ek olarak EKMO ile tedavi gerektirdiği belirtilmiştir. Ancak Çiftdoğan ve ark.'nın (24), PIMS tanılı 101 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada, hastalarının yoğun bakım ünitesine kabul oranı %37 idi. Bizim çalışmamıza dâhil ettiğimiz 32 olgunun 31'i hafif PIMS (%96,8), 1'i ağır PIMS (%3,1) olarak değerlendirildi. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, mitral yetersizlik, pnömoni ve plevral effüzyon bulguları mevcut olan ağır PIMS'lı olgumuz, hastane takibi sırasında; inotropik destek tedavisi, oksijen desteği ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi takibi gerektirdi.

İlk raporlar, PIMS spektrumunun en şiddetli bileşenini temsil ettiği için, kardiyak tutulumun insidansı şu ankinden daha fazla olarak belirlenmiş görünmektedir (9). İlk raporlardan farklı olarak, Feldstein ve ark.'nın (117) çok merkezli vaka serisinde, PIMS tanısı alan 539 hasta içinde kardiyovasküler sistem tutulumunun %66,7 olduğu; EKO ile değerlendirilebilen 503 PIMS hastasının, 331'inde (%65,8) hastalık boyunca LVEF'nun korunduğu belirtilmektedir.

Ülkemizde COVID-19 vakalarına karşı alınan erken izolasyon kararları sayesinde pandeminin erken evrelerinde az sayıda vaka görüldü. Ülkemizdeki PIMS vakalarının zamansal dağılımı da, daha çok pandeminin geç evrelerinde hızlı bir artış eğilimi göstermiştir (24). Bizim çalışma yaptığımız bölgedeki ilk PIMS vakalarının ortaya çıktığı dönemde hastalığa karşı artmış farkındalık sayesinde, hastaneye daha erken başvurulması ve diğer merkezlerin vakalarında deneyimlediği tedavi protokollerinin daha erken uygulanması; olgularımızdaki PIMS kliniğinin daha hafif seyretmesine ve mortalitenin düşük olmasına katkı sağlamış olabilir.

PIMS hastalarında en sık görülen mukokutanöz bulgular, döküntü ve konjonktival konjesyondur. Diğerleri; palmoplantar eritem ve ödem, dudaklarda hiperemi, dudak çatlakları, çilek dilidir (143). Hastalarda görülen döküntü polimorfizm gösterse de en sık saptanan makulopapüler döküntüdür (146). Whittaker ve ark.'nın (23) çalışmasında incelenen 58 PIMS tanılı hastanın; %52'sinde eritemli döküntü, %45'inde konjoktival konjesyon, %16'sında lenfadenopati, %29'unda mukoza değişiklikleri ve kırmızı çatlamış dudaklar, %16'sında el ve ayaklarda şişme görüldü. Bizim çalışmamızdaki olgular arasında da en sık gözlenen mukokutanöz bulgu döküntü idi (n=13, %40,6). Konjonktivit (n=11, %34,3), çilek dili, dudaklarda çatlaklar (n=6, %18,7), el ve ayaklarda kızarıklık, soyulma veya ödem (n=3, %9,3) diğer mukokutanöz bulgularıdır.

PIMS hastalarında görülen en yaygın nörolojik semptom ve bulgular arasında; baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, menenjizm bulunmaktadır (160). Bizim çalışmamızda da bilinç

bulanıklığı (n=1, %3,1) ve menenjizm (n=1, %3,1) ile başvuran hastalarımız mevcuttu. Menenjizm tablosundaki hastamızdan alınan BOS kültüründe üreme saptanmadığı görüldü.

Literatürde, PIMS tanılı hastalarda gözlenen dermatolojik ve mukokutanöz bulgulara küçük çocuklarda, adölesanlara göre daha sık rastlanmakta olduğu; kardiyak ve nörolojik tutulumun adölesanlarda, küçük çocuklara göre daha yaygın olduğu belirtilmektedir (100). Dufort ve ark.'nın (19) PIMS vaka tanımını karşılayan 99 hastayı değerlendirdiği çalışmasında, öncelikle baş ağrısı olmak üzere nörolojik semptomların; 0-5 yaş arası hastaların %13'ünde, 6-12 yaş arasındaki hastaların %38'inde ve 13-20 yaş arası hastaların da %38'inde mevcut olduğu raporlanmıştır. Aynı çalışmada miyokardit prevalansı ergenler arasında en yüksekti. Mukokutanöz bulguların dağılımı 0-5 yaş arasındaki hastalarda %71, 6-12 yaş arasındaki hastalarda %60, 13-20 yaş arasındaki hastalarda ise %50 idi. Bizim çalışmamızda da, 0-4 yaş arasındaki hasta grubu ile mukokutanöz tutulum arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. Mukokutanöz tutulum; 0-4 yaş arasındaki olgularımızın tümünde (n=8) gözlenen ve en sık tutulan sistemdi. 5-9 yaş arasındaki olgularda ise en sık GİS (n=9) tutulum, 10-14 yaş arasındaki olgularda en sık GİS ve hematolojik tutulum (n=10) vardı. 15-18 yaş arasındaki hastalarda da yine GİS ve hematolojik tutulum en sıkı (n=2), ikinci sıklıkta ise KVS tutulumu vardı.

Yaş ortalaması ile değerlendirildiğinde de; mukokutanöz tutulumu olan olgularımızın yaş ortalamasının (6,56 yıl), mukokutanöz tutulumu olmayan olgularımızın yaş ortalamasına (11,83 yıl) göre anlamlı derecede daha düşüktü. Bunun yanı sıra, perikardiyal effüzyonu olan olgularımızın yaş ortalamasının (3,24 yıl) da, perikardiyal effüzyonu olmayan olgularımızın yaş ortalamasına (8,71 yıl) göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu gözlemledik.

PIMS hastalarındaki solunumsal bulgular, şiddetli akut COVID-19 hastalarına göre daha nadir olsa da; nefes darlığı, taşipne, öksürük, hipoksi ve solunum sıkıntısı olan hastalar bildirilmektedir (92). Blumfield ve ark.'nın (138) PIMS hastalarındaki görüntüleme bulgularını incelediği çalışmada, hastaların akciğer grafileri veya toraks BT'lerinde; plevral effüzyon, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile uyumlu buzlu cam dansitesi, pnömoni ile uyumlu asimetrik parankim konsolidasyonları, kardiyomegali, kardiyojenik pulmoner ödem, kompresif atelektazi ve pulmoner emboliyi içeren görüntüleme bulguları raporlanmıştır. Feldstein ve ark.'nın (117) PIMS tanılı 539 ve şiddetli COVID-19 tanılı 577 hastayı değerlendirdiği çok merkezli bir vaka serisinde; PIMS'lı hastaların göğüs radyografilerindeki plevral effüzyon oranı, şiddetli akut COVID-19'lu çocukların göğüs radyografilerindeki plevral effüzyon oranından daha yüksek bulunmuştur. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu ise PIMS tanılı hastalarda, şiddetli akut COVID-19 tanılı hastalara göre daha düşüktü. Bizim çalışmamızda

solunum sistemi tutulumu ile takip ettiğimiz 8 (%25) hastanın tümünde öksürük, taşipne ve akciğer grafisinde tespit ettiğimiz pnömoni, plevral effüzyon bulguları mevcuttu.

Literatürde, PIMS tanılı hastalardaki tromboembolik komplikasyonların, akut COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (100). Çalışmamızda incelediğimiz olgularda tromboembolik komplikasyonlar veya kanama gözlenmedi; fakat hematolojik sistem bulgusu olarak en sık D-dimer yüksekliğinin (n=30, %93,7) olduğu saptandı. Olguların %46,8'inde normal üst sınırın 5 katından daha yüksek D-dimer seviyeleri vardı. Diğer hematolojik bulgular; PT veya aPTT yüksekliği (n=18, %56,2), INR yüksekliği (n=18, %56,2), trombositopeni (n=11, %34,3) idi. Olgularımızda tromboembolik komplikasyon gözlenmemesi, erken dönemde başlanan profilaktik veya tedavi dozunda antikoagülan ajanların prognoz üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

PIMS hastalarında; anormal tam kan sayımı bulguları (lenfopeni, nötrofili, hafif anemi, trombositopeni), belirgin şekilde yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP, ESH, D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, IL-6), yüksek kardiyak belirteçler (troponin, BNP veya NT-pro-BNP), hipoalbuminemi, hafif derecede yükselmiş karaciğer enzimleri, yüksek LDH, hipertrigliseridemi gibi laboratuvar bulguları sıklıkla görülmektedir (6). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz olgularımızda saptanan laboratuvar bulguları da; CRP yüksekliği (n=32, %100), ESH yüksekliği (n=32, %100), hiperferritinemi (n=16, %50), hiperfibrinojenemi (n=18, %56,2), LDH yüksekliği (n=16, %50), lökositoz (n=16, %50), nötrofili (n=24, %75), lenfopeni (n=25, %78,1), monositoz (n=5, %15,6), yaşa göre nötrofil/lenfosit oranında yükseklik (n=25, %78,1), MPV yüksekliği (n=3, %9,3), trombositopeni (n=11, %34,3), trombositoz (n=3, %9,3), D-dimer yüksekliği (n=30, %93,7), hipoalbuminemi (n=21, %65,6), hiponatremi (n=20, %62,5), troponin-ı yüksekliği (n=12, %37,5), pro-BNP yüksekliği (n=23, %71,8), ALT/AST yüksekliği (n=12, %37,5) ve amilaz/lipaz yüksekliği (n=1, %3,1) idi.

Bazı çalışmalar PIMS tanılı hastaların laboratuvar bulguları ile sistem tutulum bulguları arasında çeşitli ilişkiler saptamaktadır. Kavurt ve ark.'nın (127) çalışmasında; LVEF azalmış hastalarda, kardiyak belirteçlerin (troponin-I ve NT-proBNP) ve bazı akut faz reaktanlarının (prokalsitonin, ferritin) anlamlı olarak daha yüksek saptandığı belirtilmektedir. Başar ve ark.'nın (72) yayınladığı kesitsel, boylamsal bir çalışmada; ağırlıklı olarak sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu ile başvuran hastaların lenfosit ve trombosit sayılarının daha düşük, NT-pro-BNP, troponin-I, D-dimer seviyelerinin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da; LV sistolik disfonksiyonu olan olgularda (n=5), LV sistolik disfonksiyonu olmayan olgulara (n=27) kıyasla trombosit sayısı ortalaması anlamlı derecede daha düşüktü.

Ayrıca LV sistolik disfonksiyonu olan olgularımızın CRP ortalaması ve MPV ortalaması anlamlı derecede daha yüksekken; albumin ortalaması ve sodyum ortalaması anlamlı derecede daha düşüktü.

Kostik ve ark.'nın (128) çok merkezli çalışmasında, izole koroner arter tutulumu olan PIMS hastalarında; lökositoz, trombositoz, dev koroner arter anevrizmaları ve tromboz olasılığının daha sık olduğu belirtildi. İzole miyokardiyal tutulumu olan hastalardaysa; karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren trombositopeni, hipoalbuminemi, belirgin yüksek troponin, ferritin, ALT/AST, LDH, D-dimer seviyeleri saptandı. Bizim çalışmamızda da, dilate LMCA saptanan olgulardaki lökosit sayısı ortalaması; olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Çalışmamızda mitral yetersizliği olan olguların (n=12), mitral yetersizliği olmayan olgulara (n=20) göre mutlak nötrofil sayısı ortalaması ve nötrofil/lenfosit oranı ortalaması anlamlı derecede daha yüksek; albumin düzeyi ortalaması ise anlamlı derecede daha düşük bulundu. Bunun yanı sıra Ki-kare testi ile, mitral yetersizlik olma riski hiperfibrinojenemi olan olgularda 7,5 kat; hipoalbuminemi olan olgularda 11 kat artmış olarak bulunmuştur.

Kliniğimizde PIMS tanısı ile takip ettiğimiz, kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu olan olguların CRP ortalaması, lökosit sayısı ortalaması, troponin-1 ortalaması; KVS tutulumu olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Albumin ortalaması, KVS sistem tutulumu olan olgularda KVS sistem tutulumu olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha düşüktü. Ayrıca Ki-kare testinde kardiyovasküler sistem tutulumu ile hiperfibrinojenemi ve pro-BNP yüksekliği arasında da anlamlı bir ilişki görülmüştür.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar; daha küçük çocukların KH benzeri özelliklerle ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu, daha büyük çocukların ise miyokardit ve şok geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmektedir (9). Fakat çalışmamıza dâhil ettiğimiz olgularımızın yaş grupları ile; koroner arter tutulumu veya miyokard tutulumu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Akçay ve ark.'nın (148), ÇYBÜ'ne yatırılan ve PIMS kriterlerini karşılayan toplam 33 hastayı değerlendirerek yayınladığı prospektif, gözlemsel kohort çalışmasında; döküntüsü olan çocuklarda (n=24), döküntüsü olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek nötrofil sayısı, CRP, prokalsitonin, troponin seviyeleri ve daha düşük lenfosit sayısı, albümin seviyeleri raporlandı. Bizim çalışmamızda ise Ki-kare testinde, çilek dili ve dudaklarda çatlak riski; monositoz olan olgularda 12 kat artmış bulundu. Ayrıca el ve ayaklarda kızarıklık, soyulma ve ödem riski; MPV yüksekliği olan olgularda 56 kat artmış bulundu.

Salman ve ark.'nın (215) çalışmasında, gastrointestinal şikâyeti olan hastalarda CRP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek; akut batın tablosundaki hastalarda ise trombosit sayısı önemli ölçüde daha düşük bulundu. Bizim çalışmamızda da CRP ortalaması, gastrointestinal sistem tutulumu (GİS) olan olgularda anlamlı derecede daha yüksek saptanırken; GİS tutulumu olmayan olgularda daha düşüktü. Ayrıca olgularımızdaki ESH ortalaması, ferritin ortalaması, fibrinojen ortalaması, D-dimer ortalaması, MPV ortalaması da; GİS tutulumu olanlarda anlamlı derecede daha yüksekken, GİS tutulumu olmayanlarda daha düşüktü. Sodyum ortalaması, GİS tutulumu olan olgularımızda anlamlı derecede daha düşük saptanırken, GİS tutulumu olmayanlarda daha yüksekti.

Godfred-cato ve ark.'nın (31) çalışmasında 570 PIMS hastasının %86'sı, ≥ 4 organ sistemi tutulumuna sahipti. Çiftdoğan ve ark.'nın (42) 614 PIMS hastasını değerlendirdiği çok merkezli çalışmada ise bu oran %58'di ve 0-5 yaş grubunda 2-3 sistem tutulumunun, diğer yaş gruplarında ise 4-5 sistem tutulumunun daha sık olduğu belirtilmekteydi. Bizim çalışmamızda ise olguların %65,6'sında ≥ 3 sistem tutulumu vardı. 0-4 yaş arası olgulardaki ≥ 3 sistem tutulumu, %87 oranı ile en yüksekti. 5-9 yaş arasındaki olguların %54'ü, 10-14 yaş arasındaki olguların %63'ü, 15-18 yaş arasındaki olguların %50'si ≥ 3 sistem tutulumuna sahipti.

Çalışmamızda CRP, ferritin, fibrinojen, lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve troponin-ı ortalamasının; ≥ 3 sistem tutulumu olan olgularda, ≥ 3 sistem tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Albumin ortalaması ve sodyum ortalaması ise; ≥ 3 sistem tutulumu olan olgularda, ≥ 3 sistem tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşüktü. Bunun yanı sıra, ki-kare testinde ≥ 3 sistem tutulumu riskinin hiperfibrinojenemi olan olgularda 6,6 kat; hiponatremi olan olgularda 11,3 kat artmış olduğunu saptadık.

Sözeri ve ark.'nın (216) prospektif, gözlemsel PIMS çalışmasında, vakaların hastanede kalış süresi ortalama $11,8 \pm 7,07$ gün (min-maks: 1-37 gün) olarak belirtilmektedir. Kaushik ve ark.'nın (94) çalışmasında ise medyan hastanede kalış süresi 7,8 gündü (94). Bizim çalışmamızda olguların hastanede kalış süresi, ortalama 7 ± 3 gün (min-maks: 3-16 gün); medyan hastanede kalış süresi 6 gündü. Hastanede 7 günden fazla kalan olgularımızda; hastanede 7 günden az kalanlara göre anlamlı derecede daha düşük albumin ortalaması, anlamlı derecede daha yüksek nötrofil/lenfosit sayısı ortalaması mevcuttu.

Son zamanlarda trombositlerin inflamasyonda önemli işlevleri olduğu ve tam kan sayımında değerlendirilebilen bir parametre olan ortalama trombosit hacminin (MPV) bazı inflamatuvar hastalıklarda inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. MPV, trombositlerin boyutunu gösterir; trombosit aktivasyonu, fonksiyonu ile ilişkilidir ve genellikle

trombozlu hastalarda artar. Genellikle akut veya kronik durumlarda artan interlökin-6 gibi inflamatuvar mediatörler, megakaryositik trombosit aksının tamamını değiştirerek daha yüksek MPV seviyelerine neden olabilir. MPV'nin, kardiyovasküler, solunumsal ve romatolojik hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlarda seyir ve prognoz hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir (217,218). Özenen ve ark.'nın (218) yaptığı çalışmada; şüpheli ve doğrulanmış COVID-19 hastalarının MPV düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak MPV'nin ortalama değeri, hastanede yatan pediatrik COVID-19 hastalarında, ayaktan takip edilen pediatrik COVID-19 hastalarına göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Sertbaş ve ark.'nın (219) yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada, erişkin COVID-19 hastalarının hastanede yatışı sırasındaki MPV yüksekliği ve takipteki MPV yükselişlerinin; mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olabileceği düşünüldü. Sönmez ve arkadaşlarının (220) yaptığı çok merkezli kesitsel çalışmada; şiddetli seyirli PIMS hastalarında daha yüksek MPV seviyeleri vardı. Bizim çalışmamızda ise MPV ortalaması; LV sistolik disfonksiyonu ve GİS tutulumu olan olgularda anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca, MPV yüksekliği olmayan olguların hastanede kaldığı gün ortalaması; MPV yüksekliği olan olguların hastanede kaldığı gün ortalamasına göre anlamlı derecede daha düşüktü.

Çalışmamızda PIMS tanısını koymak için CDC ve DSÖ'nün belirlediği tanı kriterlerinden yararlandık (Tablo 1) (7,8). Olgularımızın tamamında (n=32, %100); ≥ 3 gün süren $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ateş, ≥ 2 organ sistemi tutulumu, yüksek CRP ve yüksek ESH değerleri vardı. Mevcut klinik durumu açıklayacak alternatif başka tanılar yoktu. Alınan kan kültürlerinde ve menenjizm bulgusu olan 1 hastadan alınan BOS kültüründe üreme olmadığı görüldü. SARS-CoV-2 maruziyetini kanıtlamak için sorgulandığında; 30 olguda tanı anında Covid antikor pozitifliği (%93,7), 1 olguda tanı anında Covid PCR pozitifliği (%3,1), 20 olguda Covid temas öyküsü (%62), 6 olguda Covid PCR pozitiflik öyküsü (%18,7) saptadık.

Hastalığın tanı ve tedavisinde yol göstermesi için Amerikan Romatoloji Koleji bir kılavuz yayınladığını duyurmuştur. Güncel kılavuza göre; İntravenöz immünoglobulin (IVIG) ve glukokortikoidler ile ikili tedavi, çoğu hasta için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (9). Bizim çalışmamızda olgularımızın tümüne (n=32, %100) 2gr/kg IVIG ve 2mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi uygulandı ve 31 olguda (%96,8) tedavi sonrası ateş dramatik olarak düştü.

Amerikan Romatoloji Koleji'nin yayınladığı kılavuzda, dirençli hastalığı olanlarda ikinci bir IVIG dozu önerilmemektedir. Bu hastalara yüksek doz (10-30 mg/kg/gün) glukokortikoidler, anakinra veya infliximab ile kuvvetlendirilmiş tedavi önerilmektedir (9).

Sıvı tedavisine dirençli şok kliniğinde yatan hastalara, adrenalin ve noradrenalin gibi vazokonstriktör tedavi; önemli sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalara, intravenöz diüretikler ve milrinon, dopamin ve dobutamin gibi ajanlarla tedavi önerilmektedir. Fulminan hastalık vakalarında ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya ventriküler destek cihazı ile mekanik hemodinamik destek gerekebileceği de belirtilmektedir (91). Çalışmamızda 1 olgunun, IVIG ve 2mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi sondasında da dirençli ateşi devam etti ve vazoplejik şok tablosuna girdi. Ağır PIMS olarak değerlendirilen bu olgu Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde takibe alındı; 30mg/kg/gün glukokortikoid tedavisi, inotropik destek tedavisi, noninvaziv oksijen desteği verildi.

PIMS; septik şok ve toksik şok sendromunu (TŞS) taklit eden belirti ve semptomlarla ortaya çıkabileceğinden, kültür sonuçları beklenirken ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir (91). Bizim çalışmamızda da olguların tümüne (n=32, %100), kan kültür sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı.

Literatürlerde ve klinisyenler arasında antikoagülasyona yaklaşımda geniş çeşitlilik olması nedeniyle; Amerikan Romatoloji Kolejinin yayınladığı raporda antikoagülasyon fikrinin, hastanın bireysel risk faktörlerine göre ayarlanması gerektiği konusunda ortak bir anlaşmaya varılmıştır (9). Whitworth ve ark.'nın (153), akut COVID-19 ve PIMS'lı pediatrik hastaları analiz ettiği retrospektif bir kohort çalışmasında; santral venöz kateterizasyon, ≥ 12 yaş, malignite, PIMS tanısı ve normalin üst sınırının >5 katından yüksek D-dimer düzeylerinin tümü tromboemboli gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili bulundu. Çalışmamızda D-dimer değeri normal üst sınırın 5 katından yüksek olan olgulara (n=15, %46,8) tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. D-dimer değeri normal değerlerin üzerinde olan, fakat 5 katından düşük olan olgulara (n=15, %46,8) profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. Taburculuk anında bu olgulara (n=30, %93,7); trombosit sayısı, D-dimer değeri kontrolü görülerek ve aktif kanama / kanama riskleri olmadığı doğrulanarak asetilsalisilik asit (3-5mg/kg/gün) tedavisine geçildi.

Kardiyak belirtiler genellikle hastaneden taburcu edilmeden önce düzelir veya normale döner, ancak bazı hastalarda taburculuk sonrası rezidü kardiyak lezyonlar görülmüştür. Bazı vaka serileri taburcu olduktan sonra koroner arter anevrizmasının progresyonunu bildirerek, bu hastalık hakkındaki uzun vadeli komplikasyon potansiyelini vurgulamıştır (118). Bizim çalışmamızda EKO'da dilate LMCA saptanan 2 olguya (%6,2), 75-100mg/kg/gün dozunda asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi başlandı. ASA, tanıdan ≥ 4 hafta sonra koroner arterlerin

normal olduğu doğrulanana kadar sürdürüldü. Tanı anında dilate LMCA saptanan olguların, taburculuk sonrası kontrol EKO'larında koroner arterlerin normal olduğu gözlemlendi.

Radia ve ark.'nın (97) 783 PIMS vakasını derlediği çalışmada ölüm oranı %1,5 olarak belirtilmiştir. Çiftdoğan ve ark.'nın (42) çok merkezli çalışmada, 614 PIMS vakasında ölüm oranının %1,8 (n=11) olduğu ve ölen hastalardan beşinin eşlik eden hastalıkları olduğu belirtildi (iki hastada akut lenfoblastik lösemi, birinde aplastik anemi, birinde ataksi telenjektazi ve birinde konjenital sitomegalovirüs). Bizim çalışmamızda 32 olgunun tamamı hastaneden şifa ile taburcu edildi. Olgularımızın çoğunun hafif PIMS (n=31, %96,8) sınıfında olması ve eşlik eden ağır komorbid durumların olmaması; çalışmamızdaki mortalitenin düşük olmasını açıklamaktadır.

Kavurt ve ark.'nın (127) çalışmada, LVEF azalmış hastaların taburculuk sonrası erken dönem takibinde sol ventrikül sistolik fonksiyonları düzelse de sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun devam ettiği gösterildi. Nelson ve ark.'nın (113) yayınladığı vaka sunumlarında; hastaneye yatışının 9. gününde LAD genişlemesi ve 14. gününde yaygın proksimal koroner arter dilatasyonu saptanan iki hasta raporlandı. Ayrıca tanı anında dilate LMCA ve LAD olan bir hastada; taburcu olduktan beş ay sonra kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye kalıcı olarak stabil LMCA dilatasyonu gösterildi. Kliniğimizde PIMS tanısı ile takip edilen olguların %93,7'sinin (n=30) taburculuk sonrası kontrol EKO'su normaldi. Tanı anında mitral yetmezliği olan 2 olgunun ise (%6,2) taburculuk sonrası kontrol EKO'da mitral yetersizlik bulgusunun devam ettiği gözlemlendi.

Çalışmamızın tek merkezli olması, retrospektif nitelikteki verileri içermesi ve olgu sayısının az olması gibi bazı sınırlamaları vardır. Ayrıca laboratuvar incelemelerinde olguların sitokin profillerine yönelik tetkikler yapılamamıştır.

Sonuç olarak PIMS tanılı olgularımızın tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayetleri ve laboratuvar bulgularının genel olarak diğer literatürlerdeki veriler ile uyumlu olduğunu gözlemledik. Olgularımızda en sık hematolojik sistem tutulumu mevcuttu. Kardiyovasküler sistem tutulumu ve mitral yetersizlik ile hiperfibrinojenemi ve hipoalbuminemi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olgularda CRP, MPV ortalaması daha yüksek; trombosit sayısı, albumin ve sodyum ortalaması daha düşüktü. Dilate LMCA saptanan olgularda lökosit sayısı ortalaması daha yüksekti. Üç ve daha fazla sistem tutulumu olan olgularda CRP, ferritin, fibrinojen, lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve troponin-1 ortalaması daha yüksek; albumin ve sodyum ortalaması daha düşük saptandı. Hastanede 7 günden fazla kalan olguların albumin ortalaması daha düşük; nötrofil/lenfosit

sayısı ortalaması daha yüksek bulundu. Olguların hastanede kaldığı gün ortalaması ile lenfopeni ve MPV yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki görüldü.

Çalışmamızda çoğunlukla hafif PIMS kliniğinde olgularımız olması sebebiyle; yoğun bakım ünitesi takibi, güçlendirilmiş immünomodülatör tedavi gereksinimi ve kötü prognoz ile olguların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelenememiştir. Ancak hastanede kalış süresi, sistem tutulumları ve ≥ 3 organ sistemi etkilenimine yönelik incelemeler yapılmıştır. PIMS olgularında özellikle uzun dönem takipleri ve prognostik belirteçleri belirlemeye yönelik geniş serili ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.



SONUÇLAR

Bu çalışmada 01.01.2020-01.03.2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Pandemi Servisi, Çocuk Genel Servisi ve Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde Pediatrik Multisistem İnflamatuvar Hastalık tanısı ile izlenen 32 olgunun dosyaları ve epikriz formları geriye dönük olarak tarandı ve şu sonuçlara ulaştık:

1. Olguların 24'ü erkek (%75), 8'i kız idi (%25).
2. Olguların yaş ortalaması $8,37 \pm 4,32$ yıl idi.
3. 0-4 yaş arasında 8 olgu (%25), 5-9 yaş arasında 11 olgu (%34,3), 10-14 yaş arasında 11 olgu (%34,3), 15-18 yaş arasında 2 olgu (%6,2) vardı.
4. Bir olguda kronik bronşit öyküsü (%3,13), bir olguda hipoksik iskemik ensefalopati sekeli (%3,1) mevcuttu. Beş olgu fazla kilolu (%15,6), iki olgu obez (%6,2) idi.
5. Otuz bir olgu hafif PIMS (%96,8), bir olgu ağır PIMS (%3,1) olarak değerlendirildi.
6. Olguların tümünde (n =32, %100) başvuru şikâyeti olarak ≥ 3 gün süren $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ateş öyküsü mevcuttu. Yirmi yedi olguda hematolojik sistem (%84,3), 26 olguda gastrointestinal sistem (%81,2), 21 olguda mukokutanöz (%65,6), 14 olguda kardiyovasküler sistem (%43,7), 8 olguda solunum sistemi (%25), 2 olguda nörolojik sistem (%6,2) tutulumu vardı.
7. Gastrointestinal bulgular; kusma (n=17,%53,1), ishal (n=15, %46,8), karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (n=12, %37,5), karın ağrısı (n=10, %31,2) ve akut batın benzeri tablo (n=1, %3,1) idi.

8. Kardiyovasküler bulgular; mitral yetersizlik (n=12, %37,5), hipotansiyon (n=6, %18,7), sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (n=5, %15,6), perikardiyal effüzyon (n=2, %6,2), S3 gallop ritm (n=2, %6,2) ve dilate LMCA (n=2, %6,2)'ydi.
9. Mukokutanöz bulgular; döküntü (n=13, %40,6), konjonktivit (n=11, %34,3), çilek dili, dudaklarda çatlaklar (n=6, %18,7), el ve ayaklarda kızarıklık, soyulma veya ödem (n=3, %9,3) idi.
10. Solunumsal bulgular pnömoni/plevral effüzyon (n=8, %25) idi.
11. Hematolojik tutulum bulguları; D-dimer yüksekliği (n=30, %93,7), PT veya aPTT yüksekliği (n=18, %56,2), INR yüksekliği (n=18, %56,2), trombositopeni (n=11, %34,3) idi.
12. Nörolojik bulgular; bilinç bulanıklığı (n=1, %3,1) ve menenjizm (n=1, %3,1) idi.
13. Mukokutanöz tutulumu olan olguların yaş ortalaması, mukokutanöz tutulumu olmayan olguların yaş ortalamasına göre anlamlı derecede daha düşük bulundu.
14. Otuz iki olguda CRP yüksekliği (%100), 32 olguda ESH yüksekliği (%100), 16 olguda hiperferritinemi (%50), 18 olguda hiperfibrinojenemi (%56,2), 16 olguda LDH yüksekliği (%50), 16 olguda lökositoz (%50), 24 olguda nötrofili (%75), 25 olguda lenfopeni (%78,13), 5 olguda monositoz (%15,6), 25 olguda yaşa göre nötrofil/lenfosit oranında yükseklik (%78,1), 3 olguda MPV yüksekliği (%9,3), 21 olguda hipoalbuminemi (%65,6), 20 olguda hiponatremi (%62,5), 12 olguda troponin-1 yüksekliği (%37,5), 23 olguda pro-BNP yüksekliği (%71,8) ve 1 olguda amilaz/lipaz yüksekliği (%3,1) mevcuttu.
15. Otuz olguda tanı anında Covid antikor pozitifliği (%93,7), 1 olguda tanı anında Covid PCR pozitifliği (%3,1), 20 olguda Covid temas öyküsü (%62,5), 6 olguda Covid PCR pozitiflik öyküsü (%18,7) saptandı.
16. Kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu ile hiperfibrinojenemi, hipoalbuminemi, troponin-1 yüksekliği ve pro-BNP yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki görüldü.
17. KVS tutulumu olan olguların (n=14) CRP ortalaması, lökosit sayısı ortalaması, troponin-1 ortalaması anlamlı derecede daha yüksek bulundu.
18. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olguların (n=5) trombosit sayısı ortalaması, albumin ortalaması ve sodyum ortalaması anlamlı derecede daha düşük saptandı.
19. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olguların (n=5) CRP ortalaması ve MPV ortalaması anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

20. Dilate LMCA saptanan olguların (n=2) lökosit sayısı ortalaması anlamlı derecede daha yüksek bulundu.
21. Mitral yetersizliği olan olguların (n=12) mutlak nötrofil sayısı ortalaması ve nötrofil/lenfosit oranı ortalaması anlamlı derecede daha yüksek bulundu.
22. Mitral yetersizlik ile hiperfibrinojenemi ve hipoalbuminemi arasında anlamlı bir ilişki görüldü.
23. Üç ve daha fazla sistem tutulumu olan olgularda (n=21); CRP, ferritin, fibrinojen, lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve troponin-ı ortalaması anlamlı derecede daha yüksek bulundu.
24. Üç ve daha fazla sistem tutulumu olan olgularda (n=21); albumin ortalaması ve sodyum ortalaması anlamlı derecede daha düşük saptandı.
25. Olguların hastanede kalış süresi, ortalama 7 ± 3 gün (min-maks: 3-16 gün) idi.
26. Hastanede 7 günden fazla kalan olguların (n=13) albumin ortalaması anlamlı derecede daha düşük saptandı.
27. Olguların hastanede kaldığı gün ortalaması ile lenfopeni ve MPV yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki görüldü.
28. Otuz bir olguda (%96,88) 2gr/kg IVIG ve 2mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi sonrası ateş dramatik olarak düştü.
29. Bir olgu ağır PIMS olarak değerlendirildi ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde takibe alındı; 30mg/kg/gün glukokortikoid tedavisi, inotropik destek tedavisi, noninvaziv oksijen desteği gerektirdi.
30. D-dimer değeri normal üst sınırın 5 katından yüksek olan olgulara (n=15, %46,8) tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı.
31. D-dimer değeri normal değerlerin üzerinde olan, fakat 5 katından düşük olan olgulara (n=15, %46,8) profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı.
32. EKO'da dilate LMCA saptanan 2 olgu (%6,2), 75-100mg/kg/gün dozunda asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi aldı.
33. Çalışmamıza dâhil edilen PIMS tanılı 32 olgunun tamamı hastaneden şifa ile taburcu edildi.
34. Otuz olgunun (%93,7) taburculuk sonrası kontrol EKO'su normaldi.
35. Tanı anında mitral yetmezliği olan 2 olgunun (%6,2) taburculuk sonrası kontrol EKO'da mitral yetersizlik bulgusunun devam ettiği gözlemlendi.

ÖZET

PIMS, akut SARS-CoV2 enfeksiyonundan genellikle 2-6 hafta sonra görülen; dirençli ateş ve birden fazla organ sistemi etkilenimi (mukokutanöz, gastrointestinal, hematolojik, kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner) ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde PIMS tanısı ile izlenen olguların demografik, klinik, laboratuvar özelliklerini ve tedavi yöntemlerini incelemektir. Bu amaçla Mart 2020 ile Mart 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Pandemi Servisi, Çocuk Genel Servisi ve Çocuk Kardiyoloji Servisi'nde PIMS tanısı ile izlenen olguların dosyaları ve epikriz formları geriye dönük olarak incelendi. Hasta dosyalarından cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, klinik öykü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve tedavi rejimleri kaydedildi. İstatistiksel analizi SPSS 26.0 programı (lisans numarası:10240642) ile yapıldı. Çalışmada Student-t testi ve Pearson Ki-kare testi kullanıldı. PIMS tanısı alan olgularımız, CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)'nin belirlediği tanı kriterlerine sahipti. Hastalığın tanısal algoritma ve tedavi algoritması için Amerikan Romatoloji Koleji'nin yayınladığı kılavuzardan yararlanıldı.

Çalışmaya 8 kız (%25), 24 erkek (%75) olmak üzere toplam 32 hasta alındı. Olguların yaş ortalaması $8,37 \pm 4,32$ yılı. Olgularımızda en sık hematolojik sistem tutulumu olduğunu saptadık (%84,3). Mukokutanöz tutulumu olan olgularımızın yaş ortalamasının anlamlı derecede daha düşük olduğunu gözlemledik. Olgularımızdaki laboratuvar bulgularından hiperfibrinojenemi ve hipoalbuminemi ile kardiyovasküler sistem tutulumu ve mitral yetersizlik arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Hiperfibrinojenemi ve hiponatremi ile ≥ 3 sistem tutulumu arasında anlamlı bir ilişki görüldü. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olgularda CRP,

MPV ortalaması daha yüksek; trombosit sayısı, albumin ve sodyum ortalaması daha düşük saptandı. Üç ve daha fazla sistem tutulumu olan olgularda CRP, ferritin, fibrinojen, lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve troponin-1 ortalaması daha yüksek; albumin ve sodyum ortalaması daha düşük saptandı. Hastanede 7 günden fazla kalan olguların albumin ortalaması daha düşük; nötrofil/lenfosit sayısı ortalaması daha yüksek bulundu. Olguların hastanede kaldığı gün ortalaması ile lenfopeni ve MPV yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki görüldü.

Sonuç olarak PIMS tanılı olgularımızın demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Buna ek olarak, olgulardaki çeşitli laboratuvar bulguları ile sistem tutulum bulguları arasında anlamlı ilişkiler kaydedilmiştir. Çalışmamızdaki olguların büyük bir kısmının hafif PIMS sınıfında olması ve olgu sayımızın az olması nedeniyle kötü prognoz ve mortalite üzerine ayrıntılı değerlendirme yapılamasa da; hastanede kalım süresi ve ≥ 3 organ sistemi etkilenimine yönelik incelemeler yapılmıştır. PIMS olgularında özellikle uzun dönem takipleri ve prognostik belirteçleri belirlemeye yönelik geniş serili ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Koronavirüs hastalığı 2019, Covid-19, multisistem inflamatuvar sendrom çocuklarda, pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom, çocuk

EVALUATION OF OUR CASES DIAGNOSED WITH COVID-19 ASSOCIATED PEDIATRIC MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE (PIMS)

SUMMARY

PIMS is usually seen 2-6 weeks after acute SARS-CoV2 infection; It is an inflammatory disease with refractory fever and multi-organ system involvement (mucocutaneous, gastrointestinal, hematological, cardiovascular, neurological, pulmonary). The aim of this study is to examine the demographic, clinical, laboratory characteristics and treatment methods of the cases followed up with the diagnosis of PIMS in our clinic. For this purpose, the files and epicrisis forms of the cases followed up with the diagnosis of PIMS in the Pediatric Pandemic Service, Pediatric General Service and Pediatric Cardiology Service of Trakya University Medical Faculty Hospital between March 2020 and March 2022 were retrospectively reviewed. Gender, age, body mass index, clinical history, physical examination findings, laboratory findings and treatment regimens were recorded from patient files.

Statistical analysis was performed using SPSS 26.0 program (license number:10240642). Student-t test and Pearson Chi-square test were used in the study. Our cases diagnosed with PIMS had the diagnostic criteria determined by the CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Guidelines published by the American College of Rheumatology were used for the diagnostic algorithm and treatment algorithm of the disease.

A total of 32 patients, 8 girls (25%) and 24 boys (75%), were included in the study. The mean age of the cases was 8.37 ± 4.32 years. We found that the most common system

involvement in our cases was the hematological system (%84.3). We observed that the mean age of our cases with mucocutaneous involvement was significantly lower. There was a significant correlation between hyperfibrinogenemia and hypoalbuminemia, among the laboratory findings in our cases, and cardiovascular system involvement and mitral regurgitation. There was a significant correlation between hyperfibrinogenemia and hyponatremia and ≥ 3 system involvement. In cases with left ventricular systolic dysfunction, the mean level of CRP and MPV was higher; mean platelet count, albumin and sodium were found to be lower. Mean level of CRP, ferritin, fibrinogen, leukocyte count, absolute neutrophil count and troponin-I were higher in cases with three or more system involvements; mean level of albumin and sodium were found to be lower. The mean level albumin level of the patients who stayed in the hospital for more than 7 days was lower; mean neutrophil/lymphocyte count was higher. There was a significant correlation between the mean days of hospitalization and lymphopenia and MPV elevation.

As a result, the demographic characteristics and clinical and laboratory findings of our cases diagnosed with PIMS were found to be compatible with the literature data. In addition, significant correlations were noted between various laboratory findings and system involvement findings in the cases. Although most of the cases in our study were in the mild PIMS class and the number of our cases was low, a detailed evaluation on poor prognosis and mortality could not be made; Investigations were made for the length of hospital stay and ≥ 3 organ system effects. In PIMS cases, there is a need for long-term follow-up and prospective studies with large series to determine prognostic markers.

Keywords: Coronavirus disease 2019, Covid-19, multisystem inflammatory syndrome in children, pediatric multisystem inflammatory syndrome, child

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 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239-42.
2. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. World Health Organization (Erişim tarihi:11.02.2020). <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization (Erişim tarihi:11.03.2020). <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020;395(10237):1607-8.
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet 2020;395(10239):1771-8.
6. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis [Internet]. UpToDate (Erişim tarihi:31.12.2020). <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
7. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. World Health Organization (Erişim tarihi:15.05.2020). <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

8. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (Erişim tarihi:14.05.2020). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
9. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(4):e1-e20.
10. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702.
11. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Emerg Med* 2020;58(4):712-3.
12. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109(6):1088-95.
13. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):689-96.
14. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(14):422-6.
15. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663-5.
16. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* 2020;41(7):1391-401.
17. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [Internet]. *The Lancet* (Erişim tarihi:07.05.2020). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31094-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31094-1/fulltext).
18. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study [Internet]. *The Lancet* (Erişim tarihi:13.05.2020). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext).
19. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383(4):347-58.

20. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383(4):334-46.
21. Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. *Front Pediatr* 2020;8:605807.
22. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
23. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324(3):259-69.
24. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Karbuz A, Cetin BS, Elmas Bozdemir S, Kepenekli Kadayifci E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). *J Paediatr Child Health* 2022;58(6):1069-78.
25. Garcia-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramirez J, Slocker Barrio M, Leoz Gordillo I, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care* 2020;24(1):666.
26. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol* 2020:101232.
27. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) – guidance for clinicians [Internet]. Royal College of Paediatrics and Child Health (Erişim tarihi:09.08.2021). <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>.
28. Singh-Grewal D, Lucas R, McCarthy K, Cheng AC, Wood N, Ostring G, et al. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2. *J Paediatr Child Health* 2020;56(8):1173-7.
29. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (Erişim tarihi:14.08.2020). <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932e2.htm>.
30. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (Erişim tarihi:19.05.2020).https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623.

31. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(32):1074-80.
32. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ* 2021;372:n385.
33. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli M, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e2209.
34. Fukuda S, Kaneta M, Miyake M, Ohya T, Miyakawa K, Iwamoto M, et al. A case of multisystem inflammatory syndrome in children in a Japanese boy: with discussion of cytokine profile. *Mod Rheumatol Case Rep* 2021;5(2):442-7.
35. Yeung RS, Ferguson PJ. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *J Clin Invest* 2020;130(11):5681-4.
36. Cirks BT, Rowe SJ, Jiang SY, Brooks RM, Mulreany MP, Hoffner W, et al. Sixteen Weeks Later: Expanding the Risk Period for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10(5):686-90.
37. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;24:100433.
38. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e2116420.
39. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20(11):e276-e88.
40. Jain S, Sen S, Lakshmivenkateshiah S, Bobhate P, Venkatesh S, Udani S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19 in Mumbai, India. *Indian Pediatr* 2020;57(11):1015-9.
41. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (Erişim tarihi:01.05.2022). <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
42. Yilmaz Ciftdogan D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, Dalgic Karabulut N, Emiroglu M, Bagci Z, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *Eur J Pediatr* 2022;181(5):2031-43.
43. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr* 2021;10(1):121-35.

44. Haslak F, Barut K, Durak C, Aliyeva A, Yildiz M, Guliyeva V, et al. Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children. *Clin Rheumatol* 2021;40(10):4167-78.
45. Ozsurekci Y, Gurlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygur PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. *Clin Rheumatol* 2021;40(8):3227-37.
46. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr* 2020;109(6):1082-3.
47. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 2020;323(23):2427-9.
48. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
49. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367(6485):1444-8.
50. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.
51. Kuba K, Imai Y, Rao S, Jiang C, Penninger JM. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med (Berl)* 2006;84(10):814-20.
52. Amirfakhryan H. Kawasaki-like disease in children with COVID-19: A hypothesis. *Med Hypotheses* 2020;143:110117.
53. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dominguez-Andres J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 2020;181(5):969-77.
54. Pavel AB, Wu J, Renert-Yuval Y, Del Duca E, Glickman JW, Miller RL, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 protein expression in serum is significantly associated with age. *Allergy* 2021;76(3):875-8.
55. Lingappan K, Karmouty-Quintana H, Davies J, Akkanti B, Harting MT. Understanding the age divide in COVID-19: why are children overwhelmingly spared? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319(1):L39-L44.
56. Schwartz M. MIS-C: post-infectious syndrome or persistent infection? *Lancet Infect Dis* 2021;21(5):e116.
57. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riano M, Noguera-Morel L, Hernandez-Martin A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020;183(4):729-37.

58. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417-8.
59. Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvea MS, Kanamura CT, de Almeida Monteiro RA, Ferranti JF, et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EClinicalMedicine* 2021;35:100850.
60. Mayordomo-Colunga J, Vivanco-Allende A, Lopez-Alonso I, Lopez-Martinez C, Fernandez-Vega I, Gil-Pena H, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein in Intestinal Cells of a Patient with Coronavirus Disease 2019 Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatr* 2022;243:214-8 e5.
61. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020;183(4):968-81 e7.
62. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr* 2021;17(4):335-40.
63. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity* 2021;54(5):1083-95 e7.
64. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020;26(11):1701-7.
65. Health Advisory: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19 Interim Case Definition in New York State [Internet]. New York State Department of Health (NYSDOH) (Erişim tarihi:13.05.2020) https://health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-13_health_advisory.pdf.
66. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, Pescarmona R, Mathieu AL, Malcus C, et al. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3(+) CD4(+) and CD8(+) T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Sci Immunol* 2021;6(59):eabh1516.
67. de Cevins C, Luka M, Smith N, Meynier S, Magérus A, Carbone F, et al. A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children with severe myocarditis. *Med* 2021;2(9):1072-92. e7.
68. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130(11):5942-50.
69. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol* 2020;28(12):956-8.

70. Gurlevik SL, Ozsurekci Y, Sag E, Derin Oygur P, Kesici S, Akca UK, et al. The difference of the inflammatory milieu in MIS-C and severe COVID-19. *Pediatr Res* 2022;1-10.
71. Kumar D, Rostad CA, Jaggi P, Villacis Nunez DS, Chengyu P, Lu A, et al. Distinguishing immune activation and inflammatory signatures of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) versus hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(5):1592-606.e16.
72. Basar EZ, Sonmez HE, Uzuner H, Karadenizli A, Gungor HS, Akgun G, et al. CXCL10/IP10 as a Biomarker Linking Multisystem Inflammatory Syndrome and Left Ventricular Dysfunction in Children with SARS-CoV-2. *J Clin Med* 2022;11(5):1416.
73. Hsieh LE, Grifoni A, Sidney J, Shimizu C, Shike H, Ramchandrar N, et al. Characterization of SARS-CoV-2 and common cold coronavirus-specific T-cell responses in MIS-C and Kawasaki disease children. *Eur J Immunol* 2022;52(1):123-37.
74. Singh V, Obregon-Perko V, Lapp SA, Horner AM, Brooks A, Macoy L, et al. Limited induction of SARS-CoV-2-specific T cell responses in children with multisystem inflammatory syndrome compared with COVID-19. *JCI Insight* 2022;7(4):e155145.
75. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol* 2021;6(57):eabf7570.
76. Conway SR, Lazarski CA, Field NE, Jensen-Wachspress M, Lang H, Kankate V, et al. SARS-CoV-2-Specific T Cell Responses Are Stronger in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Compared to Children With Uncomplicated SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol* 2021;12:793197.
77. Morita A, Hosaka S, Imagawa K, Ishiodori T, Nozaki Y, Murakami T, et al. Time course of peripheral immunophenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Immunol* 2022;236:108955.
78. Hoste L, Roels L, Naesens L, Bosteels V, Vanhee S, Dupont S, et al. TIM3⁺ TRBV11-2 T cells and IFN γ signature in patrolling monocytes and CD16⁺ NK cells delineate MIS-C. *J Exp Med* 2022;219(2):e20211381.
79. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of clinical investigation* 2021;131(10):e146614.
80. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(41):25254-62.
81. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome-the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(1):57-9.

82. Bittmann S, Weissenstein A, Luchter E, Moschüring-Alieva VG, Villalon G. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): The role of viral superantigens in COVID-19 disease. *J Allergy Infect Dis* 2020;1(1):18-20.
83. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020;183(4):982-95 e14.
84. Anderson EM, Diorio C, Goodwin EC, McNerney KO, Weirick ME, Gouma S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Antibody Responses in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Mild and Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10(5):669-73.
85. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macoy L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020;146(6):e2020018242.
86. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W-H, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *Nat Immunol* 2021;22(1):25-31.
87. Veraldi N, Vives RR, Blanchard-Rohner G, L'Huillier AG, Wagner N, Rohr M, et al. Endothelial glycocalyx degradation in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *J Mol Med (Berl)* 2022;100(5):735-46.
88. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, Fischinger S, Atyeo C, Burke JS, et al. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med* 2021;27(3):454-62.
89. Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, McArdle A, Yonker LM, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2021;131(20):e151520.
90. Haslak F, Yildiz M, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. A recently explored aspect of the iceberg named COVID-19: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Turk Arch Pediatr* 2021;56(1):3-9.
91. Hancerli Torun S, Yilmaz Ciftoglan D, Kara A. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Turk J Med Sci* 2021;51(SI-1):3273-83.
92. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health* 2021;14(4):484-94.
93. Reiff DD, Mannion ML, Samuy N, Scalici P, Cron RQ. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021;19(1):21.
94. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute

Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24-9.

95. Torres JP, Izquierdo G, Acuna M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, 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.
96. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;142(5):429-36.
97. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-7.
98. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume 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(8):999-1006.
99. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(11):1791-805.
100. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(1):e6-e9.
101. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)* 2020;7(7):69.
102. Aly HH, Fouda EM, Kotby AA, Magdy SM, Rezk AR, Nasef MWA. COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting With New-Onset Type 1 Diabetes in Severe Ketoacidosis: A Case Series. *Diabetes Care* 2022;45(4):983-9.
103. Parappil P, Ghimire S, Saxena A, Mukherjee S, John BM, Sondhi V, et al. New-onset diabetic ketoacidosis with purpura fulminans in a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Infect Dis (Lond)* 2022;54(7):522-8.
104. Deep A, Upadhyay G, du Pre P, Lillie J, Pan D, Mudalige N, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med* 2020;48(12):1809-18.
105. Sudeep KC, Muthuvel R, Hussain N, Awasthi P, Angurana SK, Bansal A. Epididymo-Orchitis: A Rare Manifestation of MIS-C. *Indian J Pediatr* 2022;89(2):209.

106. Winant AJ, Blumfield E, Liszewski MC, Kurian J, Foust AM, Lee EY. Thoracic Imaging Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: What Radiologists Need to Know Now. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(4):e200346.
107. Flors L. Editorial Comment on "Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19)". *AJR Am J Roentgenol* 2021;216(2):518.
108. Alrefaey Y, Alamoudi A, Johar R, Albar RF. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) With Hematological Manifestations: A Case Report. *Cureus* 2022;14(4):e24035.
109. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2021;143(1):78-88.
110. Mannarino S, Raso I, Garbin M, Ghidoni E, Corti C, Goletto S, et al. Cardiac dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An Italian single-center study. *Ital J Pediatr* 2022;48(1):25.
111. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation* 2021;143(1):21-32.
112. Hameed S, Elbaaly H, Reid CE, Santos RM, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of imaging findings at chest radiography, US, CT, and MRI in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Radiology* 2021;298(1):E1-E10.
113. Nelson MC, Mrosak J, Hashemi S, Manos C, Prahalad S, Varghese S, et al. Delayed Coronary Dilation with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *CASE (Phila)* 2022;6(1):31-5.
114. Chang J, Bulwa Z, Breit H, Cherian LJ, Connors JJ, Song SY, et al. Acute Large Vessel Ischemic Stroke in Patients With COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatr Neurol* 2022;126:104-7.
115. Schroder J, Lund MAV, Vejstrup N, Juul K, Nygaard U. Left ventricular thrombus in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Cardiol Young* 2022;32(1):138-41.
116. Kavthekar SO, Pawar RS, Patil RR, P AU, Patil NB, Kurane AB. Intracardiac Thrombi and Pulmonary Thromboembolism in a Child with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Indian J Pediatr* 2022;89(7):726.
117. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, 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(11):1074-87.

118. 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.
119. Borgel D, Chocron R, Grimaud M, Philippe A, Chareyre J, Brakta C, et al. Endothelial Dysfunction as a Component of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With Shock. *Crit Care Med* 2021;49(11):e1151-e6.
120. Ciftel M, Ates N, Yilmaz O. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. *Eur J Pediatr* 2022;181(1):91-7.
121. Casavecchia G, Corbo MD, Gravina M, Barone R, Magnesa M, Mele M, et al. Arrhythmic myocarditis in an adolescent male: A unique presentation of multi-organ inflammatory syndrome (MIS-C). *Am J Emerg Med* 2022;54:122-6.
122. Hallberg TC, Bjorklund AR, Slusher TM, Rodgers N. Sinus bradycardia in a toddler with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID-19. *BMJ Case Rep* 2021;14(5):e242058.
123. 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.
124. Picconi E, Buonsenso D, De Rosa G, Morena TC. Brugada pattern revealed during SARS-COV-2-related multi-systemic inflammatory syndrome in a 6-year-old child. *BMJ Case Rep* 2022;15(2):e248035.
125. Le CK, Nguyen MB, Vo AT. ST-elevation in an adolescent with COVID-19: Myopericarditis or myocardial infarction? *Am J Emerg Med* 2022;52:271 e1- e3.
126. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(17):1947-61.
127. Kavurt AV, Bagrul D, Gul AEK, Ozdemiroglu N, Ece I, Cetin, II, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol* 2022;43(2):413-25.
128. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, Efremova OS, Belozerov KE, Dondurei EA, et al. Heart Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children: The Retrospective Multicenter Cohort Data. *Front Pediatr* 2022;10:829420.
129. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmer DC, Tapia LI, Mocerri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2021;39(22):3037-49.

130. Alotaibi MA, Alhumaidan W, Alotaibi A, Alotaibi AM. Pediatric appendicitis in times of COVID-19: Think MIS-C. *J Pediatr Surg Case Rep* 2022;77:102151.
131. Falqueto LE, Vissoci CM, Ferreira ICB, Antunes AG, Amado FAB, Avilla SAG, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children mimicking acute appendicitis - how to differentiate and conduct pediatric patients during the pandemic? - Proposal of a management flowchart. *Rev Col Bras Cir* 2022;48:e20213012.
132. Ugur C, Mete UC, Omeroglu E. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome Due to SARS-CoV-2 Presenting With Acute Appendicitis Symptoms. *Cureus* 2022;14(2):e22206.
133. Azili MN, Guney D, Ozturun CI, Erturk A, Erten EE, Demir S, et al. Determination of Factors to Distinguish MIS-C from Acute Appendicitis in Children with Acute Abdominal Pain [Internet]. *Eur J Pediatr Surg* (Erişim tarihi:23.07.2021). <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1732320>
134. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatr* 2022;111(3):467-72.
135. Giannattasio A, Maglione M, D'Anna C, Muzzica S, Pappacoda S, Lenta S, et al. Liver and Pancreatic Involvement in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Related to SARS-CoV-2: A Monocentric Study. *Children (Basel)* 2022;9(4):575.
136. Aslan N, Yildizdas D, Sinanoglu MS. A Pediatric COVID19 Case with Suspected Acute Abdomen, Hyperferritinemic Sepsis and Developing MIS-C and Pancreatitis. *Indian J Pediatr* 2021;88(3):288.
137. Acharyya BC, Dutta M, Meur S, Das D, Acharyya S. Acute Pancreatitis in COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome of Children-A Single Center Experience. *JPGN Rep* 2022;3(1):e150.
138. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol* 2021;216(2):507-17.
139. Fenlon Iii EP, Chen S, Ruzal-Shapiro CB, Jaramillo D, Maddocks ABR. Extracardiac imaging findings in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Radiol* 2021;51(5):831-9.
140. Ucan B, Kaynak Sahap S, Cinar HG, Tasci Yildiz Y, Uner C, Polat M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2: extracardiac radiological findings. *Br J Radiol* 2022;95(1129):20210570.
141. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2021;157(2):207-12.
142. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;26:100527.

143. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(11):e340-e6.
144. Nascimento RB, Araujo NS, Silva JC, Xavier FCA. Oral manifestations of multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease associated to COVID-19: A systematic review. *Spec Care Dentist* 2022;42(3):266-80.
145. Yuksel S, Demirkan NC, Comut E, Yilmaz M, Gurses D. Histopathological and Clinical Analysis of Skin Rashes in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Am J Dermatopathol* 2022;44(3):183-9.
146. Marzano AV, Cassano N, Moltrasio C, Verdoni L, Genovese G, Vena GA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. *Dermatology* 2022;238(1):35-43.
147. Sanchez-Alarcon MT, Rios-Olivares IE, Gutierrez-Hernandez A, Scheffler-Mendoza S, Gutierrez-Torpey CA, Yamazaki-Nakashimada MA. Perineal Erythema in Kawasaki Disease and MIS-C. *Indian J Pediatr* 2022;89(1):87.
148. Akcay N, Topkarci Z, Menentoglu ME, Ogur M, Sofuoglu AI, Boydag Guvenc K, et al. New dermatological findings of MIS-C: Can mucocutaneous involvement be associated with Severe Disease Course? *Australas J Dermatol* 2022;63(2):228-34.
149. Gosnell HL, Grider DJ. Urticarial vasculitis: A potential signpost for multisystem inflammatory syndrome in children. *J Cutan Pathol* 2022;49(2):163-6.
150. Khan HQ, Srinivas SM, Sanjeeva GN, Swamynathan S, Shivappa SK. Scrotal ulcers in an infant with multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pediatr Dermatol* 2022;39(1):141-2.
151. Bagri NK, Deepak RK, Meena S, Gupta SK, Prakash S, Setlur K, et al. Outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: a longitudinal study. *Rheumatol Int* 2022;42(3):477-84.
152. Tsuboya N, Makino H, Mitani Y, Ito M, Ohya K, Morimoto M, et al. Erythema and Induration of Bacillus Calmette-Guerin Scar Associated With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Japan: A Case Report. *Front Pediatr* 2022;10:849473.
153. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021;138(2):190-8.
154. Menon NM, Srivaths LV. Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: a literature review. *Pediatr Res* 2022:1-5.
155. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):123.

156. Kaushik S, Ahluwalia N, Gangadharan S, Esperenza M, Murthy R, Ofori-Amanfo G, et al. ECMO support in SARS-CoV2 multisystem inflammatory syndrome in children in a child. *Perfusion* 2021;36(5):524-8.
157. Mariani R, Liu H. Severe transient pancytopenia with dyserythropoiesis and dysmegakaryopoiesis in COVID-19-associated MIS-C. *Blood* 2020;136(25):2964.
158. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020;130(11):5967-75.
159. Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Lovett ME, Stulce C, et al. Prevalence and Risk Factors of Neurologic Manifestations in Hospitalized Children Diagnosed with Acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *Pediatr Neurol* 2022;128:33-44.
160. Mihai CM, Chisnoiu T, Cambrea CS, Frecus CE, Mihai L, Balasa AL, et al. Neurological manifestations found in children with multisystem inflammatory syndrome. *Exp Ther Med* 2022;23(4):261.
161. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol* 2020;77(11):1440-5.
162. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett* 2021;743:135567.
163. De Paulis M, Oliveira DBL, Vieira RP, Pinto IC, Machado RRG, Cavalcanti MP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 With Neurologic Manifestations in a Child: A Brief Report. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(10):e321-e4.
164. Savas Sen Z, Tanir G, Gumuser Cinni R, Uysal Yazici M, Yoldas T, Ozturk Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pandemic in Turkey: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health* 2022;58(1):129-35.
165. Sofuoglu AI, Akcay N, Sevketoglu E, Bektas G. Pseudotumor Cerebri Syndrome as a Neurologic Involvement of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case Report. *J Trop Pediatr* 2021;67(4):fmab075.
166. Akcay N, Ogur M, Emin Menentoglu M, Irem Sofuoglu A, Boydag Guvenc K, Bakirtas Palabiyik F, et al. Acute Cerebellitis in MIS-C: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(1):e16-e8.
167. Brisca G, Sotgiu S, Pirlo D, Tubino B, Siri L, Chianucci B, et al. Longitudinally Extensive Transverse Myelitis (LETM) and Myopericarditis in a 7-Month-Old Child with SARS-CoV-2 Infection. *Neuropediatrics* 2022;53(1):61-4.
168. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9(3):393-8.

169. Palabiyik F, Akcay N, Sevketoglu E, Hatipoglu N, Sari EE, Inci E. Imaging of Multisystem Inflammatory Disease in Children (MIS-C) Associated With COVID-19. *Acad Radiol* 2021;28(9):1200-8.
170. Bektas G, Akcay N, Boydag K, Sevketoglu E. Reversible splenic lesion syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in two children. *Brain Dev* 2021;43(2):230-3.
171. Buonsenso D, Mariani F, Pierri L, Morello R, Yock-Corrales A, Del Aguila O, et al. Association between Coagulation Profile and Clinical Outcome in Children with SARS-CoV-2 Infection or MIS-C: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Children (Basel)* 2022;9(2):279.
172. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, 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 Health* 2021;5(5):323-31.
173. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(7):4358-69.
174. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, 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 Health* 2021;5(2):133-41.
175. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr* 2021;229:26-32 e2.
176. Lasheen RA, ElTohamy A, Salaheldin EO. MIS-C frenzy: The importance of considering a broad differential diagnosis. *SAGE Open Med Case Rep* 2022;10:2050313X221088397.
177. Erfidan G, Simsek OO, Aksay AK, Ustundag G, Camlar SA, Mutlubas F, et al. Are we losing awareness of other infections due to the fear of coronavirus disease-2019 and MIS-C? *Germs* 2021;11(4):617-24.
178. Jarvill T, Lauber P, Umaru S, Villalobos T, Yaeger SK. Challenges in Evaluating Pediatric Fever and Rash in the Era of COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cureus* 2022;14(1):e21764.
179. Pena-Moreno A, Torres-Soblechero L, Lopez-Blazquez M, Butragueno-Laiseca L. Fatal Staphylococcus Aureus Endocarditis Misdiagnosed as Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(2):e58-e9.
180. KC Sudeep, Awasthi P, Kumar S, Angurana SK, Nallasamy K, Angrup A, et al. MIS-C Mimickers: A Case Series of Bacterial Enteritis and Sepsis Mistaken as MIS-C. *Indian J Pediatr* 2022;89(2):206.

181. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(4):315-23.
182. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17):e927-e99.
183. Kim YJ, Park H, Choi YY, Kim YK, Yoon Y, Kim KR, et al. Defining Association between COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children through the Pandemic. *J Korean Med Sci* 2020;35(22):e204.
184. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int* 2018;60(6):581-7.
185. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med* 2021;218(6):e20210446.
186. Toubiana J, Cohen JF, Brice J, Poirault C, Bajolle F, Curtis W, et al. Distinctive Features of Kawasaki Disease Following SARS-CoV-2 Infection: a Controlled Study in Paris, France. *J Clin Immunol* 2021;41(3):526-35.
187. Ganguly M, Nandi A, Banerjee P, Gupta P, Sarkar SD, Basu S, et al. A comparative study of IL-6, CRP and NT-proBNP levels in post-COVID multisystem inflammatory syndrome in children (MISC) and Kawasaki disease patients. *Int J Rheum Dis* 2022;25(1):27-31.
188. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2022;65:101516.
189. Cao L, Zhang S, Luo X, Wang E, Bai Y, Li Z, et al. Myocardium injury biomarkers predict prognosis of critically ill coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ann Palliat Med* 2020;9(6):4156-65.
190. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):69.
191. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009;123(5):e783-9.
192. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(5):837-48.
193. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;67(9):1434-6.

194. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal) (TSS) 2011 [İnternet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS), Case Definition 2011. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/toxic-shock-syndrome-2011/>.
195. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response [İnternet]. *Cleve Clin J Med* (Erişim tarihi:31.12.2020). <https://www.ccjm.org/content/early/2020/12/30/ccjm.87a.ccc039.long>
196. Otar Yener G, Pac Kisaarslan A, Ulu K, Atalay E, Haslak F, Ozdel S, et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int* 2022;42(5):879-89.
197. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(5):259-68.
198. Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):7.
199. Aydin F, Celikel E, Ekici Tekin Z, Coskun S, Sezer M, Karagol C, et al. Comparison of baseline laboratory findings of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis and multisystem inflammatory syndrome in children. *Int J Rheum Dis* 2021;24(4):542-7.
200. Villacis-Nunez DS, Jones K, Jabbar A, Fan L, Moore W, Peter AS, et al. Short-term Outcomes of Corticosteroid Monotherapy in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr* 2022;176(6):576-84.
201. Belhadjer Z, Auriat J, Meot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2020;142(23):2282-4.
202. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* 2021;325(9):855-64.
203. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med* 2021;385(1):23-34.
204. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med* 2021;385(1):11-22.
205. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah 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(3):e178-e91.

206. Rauniyar R, Mishra A, Kharel S, Giri S, Rauniyar R, Yadav S, et al. IVIG plus Glucocorticoids versus IVIG Alone in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2022;2022:9458653.
207. Licciardi F, Baldini L, Dellepiane M, Covizzi C, Mogni R, Pruccoli G, et al. Corrigendum: MIS-C Treatment: Is IVIG Always Necessary? *Front Pediatr* 2021;9:826518.
208. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr* 2020;224:141-5.
209. Cole LD, Osborne CM, Silveira LJ, Rao S, Lockwood JM, Kunkel MJ, et al. IVIG Compared With IVIG Plus Infliximab in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* 2021;148(6):e2021052702.
210. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr* 2021;180(5):1581-91.
211. Emeksiz S, Ozcan S, Perk O, Uyar E, Celikel Acar B, Kibar Gul AE, et al. Therapeutic plasma exchange: A potential management strategy for critically ill MIS-C patients in the pediatric intensive care unit. *Transfus Apher Sci* 2021;60(3):103119.
212. Atay G, Hasbal C, Turk M, Erdogan S, Sozeri B. The Role of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Children (Basel)* 2021;8(6):498.
213. Morparia K, Spinella PC, McQueen D, Kalyanaraman M, Bergel M, Lin J, et al. Thromboelastography profiles in critically ill children with multisystem inflammatory syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69(5):e29426.
214. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30(1):3-8.
215. Salman H, Aslan N, Akcam M, Arslan M, Akkuzu E, Yilmaz Keskin E, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: Experiences of three centres in Turkey. *Mod Rheumatol* 2022;32(2):460-6.
216. Sozeri B, Caglayan S, Atasayan V, Ulu K, Coskuner T, Pelin Akbay O, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. *Postgrad Med* 2021;133(8):994-1000.

217. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kaminska J, Kemon H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm* 2019;2019:9213074.
218. Guner Ozenen G, Sahbudak Bal Z, Umit Z, Bilen NM, Yildirim Arslan S, Yurtseven A, et al. Demographic, clinical, and laboratory features of COVID-19 in children: The role of mean platelet volume in predicting hospitalization and severity. *J Med Virol* 2021;93(5):3227-37.
219. Sertbaş M, Dağcı S, Kızılay V, Elçi E, Gündük Ö, Elarslan S, et al. Mean platelet volume as an early predictor for the complication of coronavirus disease 19. *Haydarpaşa Numune Medical Journal* 2021;61(2):177.
220. Sonmez HE, Caglayan S, Otur Yener G, Basar EZ, Ulu K, Cakan M, et al. The Multifaceted Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Data from a Cluster Analysis. *J Clin Med* 2022;11(6):1742.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-GOBAEK 2022/50	
	PROTOKOL ADI	COVID-19 ilişkili Pediatrik Multisistem İnflamatuvar Hastalık (PIMS) Tanılı Olgularımızın Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05/30	Tarih:07.03.2022	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ'nin sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Melde AKGÜL'ün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevzuatın oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşem ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Halcan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜNİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Seyta HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKÜCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişkili

**Toplantıda Bulunma