



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

**ÇOCUKLARDA COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK ENFLAMATUVAR  
SENDROM İLE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZUN  
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Güven Gürkan Tosun**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2024**





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

**ÇOCUKLARDA COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK ENFLAMATUVAR  
SENDROM İLE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZUN  
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Güven Gürkan Tosun**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Ezgi Deniz Batu Akal**

**ANKARA**

**2024**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ezgi Deniz Batu Akal'a;

Çocuk Romatoloji bölümünde geçirdiğim süre boyunca çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Seza Özen'e, Prof. Dr. Yelda Bilginer'e ve Doç. Dr. Halide Özge Başaran'a;

Her türlü soruma tüm yoğunluğuna rağmen özveri ile yanıt veren Prof. Dr. Şevkiye Selin Aytaç Eyüpoğlu'na;

Yardıma ihtiyacım olduğunda desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Yasemin Özsürekc'i'ye;

Desteğini her zaman yanında hissettiğim Uzm. Dr. Seher Şener'e;

Asistanlığım süresince iyi bir çocuk hekimi olmam yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Asistanlığa başladığımda tanıdığım ve sonrasında ailemden birer parça olarak hissettiğim, her zaman yanımda olan kıymetli dönem arkadaşlarıma; asistanlık hayatımda yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Tosun G.G., Çocuklarda COVID-19 İlişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom ile Hemofagositik Lenfohistiyoitozun Özelliklerinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (*Multisystem inflammatory syndrome in children*; MIS-C) SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen, genellikle hastane yatışı gerektiren dirençli ateş, çoklu organ tutulumu ve enflamatuvar belirteçlerde belirgin yükselmenin görüldüğü hayatı tehdit eden bir durumdur. Erişkin ağır COVID-19 ile benzer şekilde dolaşımında artan sitokin düzeyleri ve aşırı aktif immün yanıt nedeniyle hemofagositik lenfohistiyoitoz (HLH) ile birlikte sitokin fırtınası sendromu (SFS) şemsiye tanısı altında değerlendirilmektedir. İlk olgulardan itibaren MIS-C olguları ile diğer sitokin fırtınası ile karakterize hastalıklar arasındaki birtakım benzerlik ve farklılıklar dikkatimizi çekmiş olup hastalığın patogenezi anlama, tedaviyi yönlendirme ve prognozu öngörmede bu farklılıkları daha iyi anlamının ve analiz etmenin katkısı olabileceğini düşündük. Bu amaç doğrultusunda hastanemizde tedavi ve takip edilmiş olan MIS-C ve HLH tanılı hasta gruplarını klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi yaklaşımları açısından karşılaştırdık. Bu çalışmada Mart 2020-Mart 2022 arasında hastanemizde takip edilen MIS-C tanılı 123 hasta ile Ocak 2013-Mart 2022 arasında takip edilen HLH tanılı 0-18 yaş arasındaki 198 hasta (26'sı primer HLH) dâhil edilmiştir. Primer HLH hastalarının ortanca tanı yaşı (0,5 yıl) hem sekonder HLH (7,5 yıl) hem de MIS-C hastalarına (8,5 yıl) göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. MIS-C ve sekonder HLH tanılı hastaların tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Anne-baba akrabalığı oranının primer HLH hastalarında (%65,4) MIS-C (%12,2) ve sekonder HLH hastalarına (%32,6) göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Döküntü MIS-C ve romatolojik hastalıklara sekonder gelişen HLH hastalarının (makrofaj aktivasyon sendromu; MAS) yarısından fazlasında izlenirken MAS grubu dışındaki HLH hastalarının yalnızca %19,5'inde saptanmıştır. Oral mukozal değişiklikler HLH tanılı sadece iki hastada (%1) tespit edilirken MIS-C hastalarının %52,8'inde saptanmıştır. Gastrointestinal sistem yakınmaları, MIS-C hastalarının %74,8'inde, HLH hastaların ise %30,3'ünde saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Hepatomegali veya splenomegali MIS-C hastalarının %16,3'ünde, sekonder HLH hastalarının ise %64'ünde tespit edilmiştir. Primer HLH hastalarının %96,2'sinde ve malignite zemininde gelişen HLH hastalarının %58,3'ünde hepatosplenomegali tespit edilmiştir. Artrit MIS-C grubunda sadece bir hastada (%0,8) artralji ise iki hastada (%1,6) tespit edilmiştir. HLH grubunda ise altısı MAS grubunda olmak üzere toplam yedi hastada (%3,5) artit ve 13'ü MAS grubunda olmak üzere 18 hastada artralji izlenmiştir. MAS hastalarında MIS-C hastalarına göre artrit ve artraljinin daha sık olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ). SARS-CoV-2 PCR pozitif olan MIS-C hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık olarak respiratuar yakınma ve entübasyon gereksinimi olan solunum yetmezliği ile daha uzun hastane ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış süreleri olduğu tespit edilmiştir. Renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinin sekonder HLH hastalarında (%8,7) MIS-C hastalarına (%1,6) göre daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir ( $p=0,010$ ). Kardiyovasküler sistem tutulumunun MIS-C hastalarında (%76,4) HLH hastalarına (%63,6) göre daha sık olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,016$ ). Tanı anında hipotansiyon ve troponin yüksekliğinin MIS-C hastalarında HLH hastalarına göre daha sık olduğu gösterilmiştir ( $p<0,001$ ). MIS-C hastalarının izleminde dekompanse şok kliniğinin sekonder HLH hastalarına göre daha sık olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,004$ ). Koroner arter tutulumu MIS-C ve MAS hastalarında benzer oranlarda (sırasıyla %7,3 ve %9,1) görülürken primer HLH ve MAS grubu dışında kalan sekonder HLH hastalarında izlenmemiştir. MIS-C hastalarında HLH hastalarına göre daha yüksek hemoglobin düzeyi, lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı ile daha yüksek CRP, ESH, prokalsitonin, albumin düzeyleri ve daha düşük ferritin, trigliserit, ALT, AST ve LDH düzeyleri olduğu tespit edilmiştir. Primer HLH hastalarının tamamının, MIS-C hastalarının tamamına yakınının (%95,9), sekonder HLH hastalarının ise %66,3'ünün steroid tedavisi aldığı, yüksek doz steroid tedavisinin ise MIS-C ve sekonder HLH hastalarında benzer oranlarda (sırasıyla %23,6 ve %25,6) kullanıldığı saptanmıştır ( $p=0,694$ ). Primer ve sekonder HLH hastalarına göre MIS-C hastalarında yatış sırasındaki steroid kullanım süresinin anlamlı olarak daha kısa ve kümülatif steroid dozunun anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Primer HLH tanılı hiçbir hastada anakinra tedavisi kullanılmazken MIS-C hastalarının %62,6'ında ve MAS hastalarının %54,5'inde anakinra kullanıldığı tespit edilmiştir. MIS-C hastalarında MAS hastalarına göre anakinra tedavisinin daha yüksek dozlarda ancak daha kısa süreyle kullanıldığı saptanmıştır. Tanı sonrası yatış süresinin MIS-C hastalarında primer ve sekonder HLH hastalarına göre daha kısa olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sistemik JIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşılayan MIS-C hastalarında karşılamayan gruba göre anlamlı olarak daha

fazla hipotansiyon ve dekompanse şok görüldüğü, daha fazla yüksek doz steroid, anakinra ve plazma değişimi tedavisi uygulandığı, kümülatif steroid dozunun ve YBÜ yatış oranının daha yüksek olduğu, YBÜ ve hastane yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde ferritin/ESH oranı 21,5 ve üzerinde olan MIS-C hastalarında daha fazla hipotansiyon, dekompanse şok görülmüş, daha fazla yüksek doz steroid ve plazma değişimi tedavisi uygulanmış, uygulanan kümülatif steroid dozu daha yüksek, hastane yatış süresi daha uzun olduğu tespit edilmiştir. MIS-C grubunda kaybedilen hastaların tamamının tanı anındaki ferritin/ESH oranının 21,5 ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Remisyon oranı MIS-C hastalarında %96,7 iken sekonder HLH hastalarında %77,9 olarak saptanmıştır. HLH hastaları içerisinde en iyi prognoz %95,5 remisyon oranı ile MAS grubunda görülmüştür. MIS-C ve HLH hastalarının benzer ve farklı olan yönlerini ortaya koyduğumuz bu çalışmanın sonuçlarının, hastaların tanı sürecinin kılınmasına katkıda bulunacağı ve etkin tedavi seçiminde de yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anakinra, HLH, MAS, MIS-C, Sitokin fırtınası.



## ABSTRACT

**Tosun G.G., Comparison of the Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Haemophagocytic Lymphohistiocytosis, Hacettepe University Faculty of Medicine Pediatric Specialty Thesis, Ankara, 2024.**

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a life-threatening condition that develops after SARS-CoV-2 infection, usually requiring hospitalization, with persistent fever, multi-organ involvement, and markedly elevated inflammatory markers. Similar to severe COVID-19 in adults, it is evaluated under the umbrella diagnosis of cytokine storm syndrome (CSS) with haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) due to elevated cytokine levels in the circulation and an overactive immune response. Since the first cases, some similarities and differences between MIS-C cases and other CSSs have attracted our attention, and we thought that a better understanding and analysis of these differences could contribute to understanding the pathogenesis of the disease, guiding the treatment, and predicting the prognosis. Therefore, we compared the groups of patients diagnosed with MIS-C and HLH who were treated and followed up in our hospital in terms of clinical and laboratory findings and treatment approaches. This study included 123 patients diagnosed with MIS-C who were followed up in our hospital between March 2020 and March 2022, and 198 patients aged 0-18 years diagnosed with HLH (26 of whom were primary HLH) who were followed up between January 2013 and March 2022. The median age at diagnosis of primary HLH patients (0.5 years) was significantly lower than both secondary HLH (7.5 years) and MIS-C patients (8.5 years). No significant difference was found between the age at diagnosis of MIS-C and secondary HLH patients. The rate of parental consanguinity was higher in primary HLH patients (65.4%) compared to MIS-C (12.2%) and secondary HLH patients (32.6%) ( $p<0.001$ ). Skin rash was observed in more than half of MIS-C and HLH patients secondary to rheumatological diseases (macrophage activation syndrome; MAS) but only in 19.5% of HLH patients, excluding the MAS group. Oral mucosal changes were seen in only two patients (1%) with HLH but in 52.8% of MIS-C patients. Gastrointestinal symptoms were seen in 74.8% of MIS-C patients and 30.3% of HLH patients ( $p<0.001$ ). Hepatomegaly or splenomegaly was seen in 16.3% of MIS-C patients and 64% of secondary HLH patients. Hepatosplenomegaly was found in 96.2% of patients with primary HLH and 58.3% of patients with HLH associated with malignancy. Arthritis was observed in only one patient (0.8%) and arthralgia in two patients (1.6%) in the MIS-C group. In the HLH group, arthritis was observed in a total of seven patients (3.5%), six of whom were in the MAS group, and arthralgia in 18 patients, 13 of whom were in the MAS group. Arthritis and arthralgia were more common in MAS patients compared to MIS-C patients ( $p=0.001$  and  $p<0.001$ , respectively). MIS-C patients who were SARS-CoV-2 PCR positive were statistically significantly more likely to have respiratory symptoms, respiratory failure requiring intubation, and longer hospital and intensive care unit (ICU) stays. Renal failure requiring renal replacement therapy was found to be more common in secondary HLH patients (8.7%) compared to MIS-C patients (1.6%) ( $p=0.010$ ). Cardiovascular system involvement was more common in MIS-C patients (76.4%) compared to HLH patients (63.6%) ( $p=0.016$ ). Hypotension and troponin elevation at the time of diagnosis were more common in MIS-C patients than HLH patients ( $p<0.001$ ). It was found that decompensated shock was more common in the follow-up of MIS-C patients compared to secondary HLH patients ( $p=0.004$ ). Coronary artery involvement was observed at similar rates in MIS-C and MAS patients (7.3% and 9.1%, respectively). In contrast, it was not observed in patients with primary HLH or secondary HLH outside the MAS groups. MIS-C patients exhibited higher levels of hemoglobin, leukocytes, neutrophils, and platelets, as well as higher levels of CRP, ESR, and procalcitonin, and lower levels of ferritin, triglycerides, ALT, AST, and LDH than HLH patients. It was discovered that steroid treatment was administered to all patients with primary HLH, almost all patients with MIS-C (95.9%), and 66.3% of patients with secondary HLH. Pulse steroid treatment was used at similar rates in patients with MIS-C and secondary HLH (23.6% and 25.6%, respectively) ( $p=0.694$ ). The duration of steroid usage during hospitalization was significantly shorter, and the cumulative steroid dose was significantly lower in patients with MIS-C compared to patients with primary and secondary HLH ( $p<0.001$ ). Although no patients with primary HLH were treated with anakinra, it was used in 62.6% of MIS-C patients and 54.5% of MAS patients. Anakinra treatment was administered at higher doses but for a shorter duration in MIS-C patients than in MAS patients. The hospitalization duration after diagnosis was shorter in MIS-C patients compared to primary and secondary HLH patients ( $p<0.05$ ). MIS-C patients who met the systemic JIA/MAS classification criteria had significantly more hypotension and decompensated shock, received more pulse steroid, anakinra, and plasma exchange therapy, had higher cumulative steroid doses and ICU admission rate, and had a longer ICU and hospital

stay compared to the group who did not meet the classification criteria. Similarly, MIS-C patients with a ferritin/ESR ratio of 21.5 or higher had more hypotension and decompensated shock, received more pulse steroid and plasma exchange therapy, received higher cumulative doses of steroids, and had longer hospital stays. In the MIS-C group, the ferritin/ESR ratio at diagnosis was 21.5 or higher in all patients who died. The remission rate was 96.7% in patients with MIS-C and 77.9% in patients with secondary HLH. The best prognosis among HLH patients was observed in the MAS group, with a remission rate of 95.5%. The results of this study, in which we have demonstrated the similarities and differences between MIS-C and HLH patients, will help to shorten the diagnostic process for patients and guide the selection of effective treatment.

**Keywords:** Anakinra, HLH, MAS, MIS-C, Cytokine storm.



## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                         |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                                                                                                         | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>                                                                                                                             | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>                                                                                                                         | <b>vi</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                                                                                                      | <b>viii</b> |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>                                                                                                          | <b>x</b>    |
| <b>ŞEKİLLER</b>                                                                                                                         | <b>xiv</b>  |
| <b>TABLolar</b>                                                                                                                         | <b>xv</b>   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                                                                                                 | <b>17</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                                                                                | <b>19</b>   |
| 2.1. COVID-19                                                                                                                           | 19          |
| 2.1.1. Koronavirüsler                                                                                                                   | 19          |
| 2.1.2. Epidemiyoloji                                                                                                                    | 20          |
| 2.1.3. Klinik Bulgular                                                                                                                  | 21          |
| 2.1.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları                                                                                             | 23          |
| 2.1.5. Tanı                                                                                                                             | 23          |
| 2.2. Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom<br>( <i>Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C</i> ) | 24          |
| 2.2.1. Giriş                                                                                                                            | 24          |
| 2.2.2. Epidemiyoloji                                                                                                                    | 24          |
| 2.2.3. Patofizyoloji                                                                                                                    | 25          |
| 2.2.4. Klinik Bulgular                                                                                                                  | 28          |
| 2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları                                                                                             | 30          |
| 2.2.6. Tanı                                                                                                                             | 31          |
| 2.2.7. Ayırıcı Tanı                                                                                                                     | 34          |
| 2.2.8. Tedavi                                                                                                                           | 41          |
| 2.3. Hemofagositik Lenfohistiyositoz                                                                                                    | 44          |
| 2.3.1. Hemofagositik Lenfohistiyositozun Tarihçesi ve Tanımı                                                                            | 44          |
| 2.3.2. Sınıflandırma                                                                                                                    | 44          |
| 2.3.3. Epidemiyoloji                                                                                                                    | 51          |
| 2.3.4. Patofizyoloji                                                                                                                    | 52          |
| 2.3.5. Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyositozun Moleküler Temeli                                                                       | 54          |

|                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.3.6. Klinik Özellikler                                            | 59         |
| 2.3.7. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları                         | 61         |
| 2.3.8. Tanı                                                         | 63         |
| 2.3.9. Ayırıcı Tanı                                                 | 69         |
| 2.3.10. Tedavi                                                      | 71         |
| 2.3.11. Takip ve Prognoz                                            | 75         |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                           | <b>77</b>  |
| 3.1. Çalışma Yeri ve Zamanı                                         | 77         |
| <b>3.2. Çalışma Grubu</b>                                           | <b>77</b>  |
| <b>3.3. Hasta Kohortunun Yapısı ve Verilerin Gözden Geçirilmesi</b> | <b>77</b>  |
| <b>3.4. İstatistiksel Analiz</b>                                    | <b>79</b>  |
| <b>3.5. Etik Kurul Onayı</b>                                        | <b>80</b>  |
| <b>4.BULGULAR</b>                                                   | <b>81</b>  |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                  | <b>110</b> |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                                                  | <b>132</b> |
| <b>7. KAYNAKÇA</b>                                                  | <b>137</b> |
| <b>8. EKLER</b>                                                     | <b>167</b> |
| EK-1. Veri Toplama Formu                                            | 167        |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|          |                                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABD      | : Amerika Birleşik Devletleri                                                              |
| ACE      | : Anjiyotensin dönüştürücü enzim ( <i>Angiotensin converting enzyme</i> )                  |
| ACR      | : <i>American College of Rheumatology</i>                                                  |
| ADA      | : Adenozin deaminaz                                                                        |
| ADE      | : Antikor bağımlı alevlenme ( <i>Antibody-Dependent Enhancement</i> )                      |
| ADEM     | : Otoimmün dissemine ensefalomiyelit                                                       |
| ADH      | : Antidiüretik hormon                                                                      |
| AHA      | : <i>American Heart Association</i>                                                        |
| AIDS     | : Kazanılmış immün yetmezlik sendromu                                                      |
| ALL      | : Akut lenfoblastik lösemi                                                                 |
| ALT      | : Alanin aminotransferaz                                                                   |
| AML      | : Akut miyeloblastik lösemi                                                                |
| ARDS     | : Akut solunum sıkıntısı sendromu                                                          |
| AST      | : Aspartat aminotransferaz                                                                 |
| BATS     | : <i>Best Available Treatment Study</i>                                                    |
| BiTE     | : Bispesifik T hücre aktivatörleri                                                         |
| BNP      | : Beyin natriüretik peptid                                                                 |
| BOS      | : Beyin omurilik sıvısı                                                                    |
| BT       | : Bilgisayarlı tomografi                                                                   |
| CAR      | : Kimerik Antijen Reseptörü ( <i>Chimeric Antigen Receptor</i> )                           |
| CAR-T    | : Kimerik Antijen Reseptörü T hücresi                                                      |
| CDC      | : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> ) |
| CMV      | : Sitomegalovirüs                                                                          |
| CoV      | : Koronavirüs                                                                              |
| COVID-19 | : Koronavirüs hastalığı 2019                                                               |
| CRP      | : C-reaktif protein                                                                        |
| CVVHDF   | : Sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon                                                    |

|       |                                                                |
|-------|----------------------------------------------------------------|
| DİK   | : Dissemine intravasküler koagülasyon                          |
| DRESS | : Eozinofili ve sistemik belirtilerle seyreden ilaç reaksiyonu |
| DSÖ   | : Dünya Sağlık Örgütü                                          |
| E-HLH | : Enfeksiyon ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz          |
| EBV   | : Epstein-Barr virüsü                                          |
| ECMO  | : Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu                       |
| EKG   | : Elektrokardiyogram                                           |
| EKO   | : Ekokardiyografi                                              |
| ESH   | : Eritrosit sedimentasyon hızı                                 |
| F-HLH | : <i>Familial</i> HLH                                          |
| GİS   | : Gastrointestinal sistem                                      |
| HHV   | : İnsan herpes virüsü                                          |
| HIDS  | : Hiperimmünglobülin D Sendromu                                |
| HKHN  | : Hematopoetik kök hücre nakli                                 |
| HLH   | : Hemofagositik lenfohistiyositoz                              |
| HSV   | : Herpes simpleks virüsü                                       |
| IFN   | : İnterferon                                                   |
| Ig    | : İmmünglobulin                                                |
| IL    | : İnterlökin                                                   |
| IQR   | : Çeyrekler arası aralık ( <i>interquartile range</i> )        |
| IU    | : İnternasyonal ünite                                          |
| İVİG  | : İntravenöz immünoglobulin                                    |
| JMML  | : Jüvenil miyelomonositik lösemi                               |
| KH    | : Kawasaki hastalığı                                           |
| KKKA  | : Kırım Kongo Kanamalı Ateşi                                   |
| KVS   | : Kardiyovasküler sistem                                       |
| LDH   | : Laktat dehidrojenaz                                          |
| M-HLH | : Malignite ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz           |
| MAS   | : Makrofaj aktivasyon sendromu                                 |

|          |                                                                                                                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MESR-CoV | : Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü ( <i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i> )                                                                                 |
| MIS-C    | : Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom                                                                                                                 |
| MMP      | : Matriks metalloproteinaz                                                                                                                                                        |
| MRG      | : Manyetik rezonans görüntüleme                                                                                                                                                   |
| MSS      | : Merkezi sinir sistemi                                                                                                                                                           |
| MTOC     | : Mikrotübül organize edici merkezi                                                                                                                                               |
| NACHO    | : Kuzey Amerika Histiyoitoz Konsorsiyumu ( <i>North American Consortium for Histiocytosis</i> )                                                                                   |
| NK       | : Doğal öldürücü ( <i>natural killer</i> )                                                                                                                                        |
| NKT      | : Doğal öldürücü T hücre                                                                                                                                                          |
| PAN      | : Poliarteritis nodoza                                                                                                                                                            |
| PCR      | : Polimeraz zincir reaksiyonu                                                                                                                                                     |
| PIMS-TS  | : SARS-CoV-2 ile zamansal olarak ilişkili pediatrik multisistemik enflamatuvar sendrom ( <i>Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19</i> ) |
| RCPCH    | : <i>Royal College of Pediatrics and Child Health</i>                                                                                                                             |
| SARS     | : Şiddetli akut solunum sendromu ( <i>severe acute respiratory syndrome</i> )                                                                                                     |
| SFS      | : Sitokin fırtınası sendromu                                                                                                                                                      |
| sIL-2R   | : Çözünebilir ( <i>soluble</i> ) IL-2 reseptörü                                                                                                                                   |
| sJIA     | : Sistemik juvenil idiyopatik artrit                                                                                                                                              |
| SLE      | : Sistemik Lupus Eritematozus                                                                                                                                                     |
| SNP      | : Tek nükleotid polimorfizmi ( <i>Single nucleotide polymorphism</i> )                                                                                                            |
| SS       | : Standart sapma                                                                                                                                                                  |
| T-SNARE  | : Çözünebilir N-ethylmaleimide duyarlı faktör bağlanma protein reseptörleri                                                                                                       |
| TCR      | : T hücre reseptörü                                                                                                                                                               |
| TNF      | : Tümör Nekroz Faktörü                                                                                                                                                            |
| TSS      | : Toksik şok sendromu                                                                                                                                                             |
| VOC      | : Endişe verici varyantlar ( <i>Variant of Concern</i> )                                                                                                                          |
| VOI      | : Dikkate alınması gereken varyantlar ( <i>Variant of Interest</i> )                                                                                                              |

|      |                                                                              |
|------|------------------------------------------------------------------------------|
| XLP  | : X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık                                       |
| XMEN | : Magnezyum transport defekti ile birlikte görülen X'e bağlı immün yetmezlik |
| YBÜ  | : Yoğun bakım ünitesi                                                        |



**ŞEKİLLER**

| <b>Şekil</b>                                                               | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Şekil 2.1.</b> HLH-2004 tedavi protokolü (159).....                     | 73           |
| <b>Şekil 2.2.</b> HLH-2004 protokolüne göre tedavi akış şeması (159) ..... | 73           |



## TABLOLAR

| Tablo                                                                                                                                                                                                                                                | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH), Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye göre MIS-C vaka tanımları.. | 32    |
| <b>Tablo 2.2.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve Kawasaki hastalığının karşılaştırması (72, 97, 98, 103).....                                                                                            | 35    |
| <b>Tablo 2.3.</b> Sitokin fırtınası sendromu ile ilişkili durumlar (7) .....                                                                                                                                                                         | 37    |
| <b>Tablo 2.4.</b> Primer hemofagositik lenfhistiyositozların sınıflandırılması (143) .....                                                                                                                                                           | 48    |
| <b>Tablo 2.5.</b> Hemofagositik lenfhistiyositoz ile ilişkili bulgu ve belirtilere neden olan faktörler (153) .....                                                                                                                                  | 62    |
| <b>Tablo 2.6.</b> Hemofagositik lenfhistiyositozda farklı tanı ve sınıflandırma kriterleri                                                                                                                                                           | 67    |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hemofagositik lenfhistiyositoz tanılı hastaların dağılımı (toplam hasta sayısı 198) .....                                                                                                                                          | 81    |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastaların farklı tanı ve sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmesi .....                                                                                                                                                  | 82    |
| <b>Tablo 4.3.</b> Primer hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarının dağılımı (toplam hasta sayısı 26) .....                                                                                                                                         | 82    |
| <b>Tablo 4.4.</b> Makrofaj aktivasyon sendromu hastalarında altta yatan romatolojik hastalıklar .....                                                                                                                                                | 83    |
| <b>Tablo 4.5.</b> Malignite ilişkili hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarında altta yatan malignitelerin dağılımı (toplam hasta sayısı 36).....                                                                                                   | 84    |
| <b>Tablo 4.6.</b> Sınıflandırılmayan sekonder hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarında (Diğer-HLH) komorbid hastalıklar ve olası tetikleyiciler.....                                                                                              | 85    |
| <b>Tablo 4.7.</b> Hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarında tespit edilen enfeksiyöz tetikleyiciler (toplam hasta sayısı 116) .....                                                                                                                | 86    |
| <b>Tablo 4.8.</b> Hastaların klinik ve demografik özellikleri.....                                                                                                                                                                                   | 87    |
| <b>Tablo 4.9.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarında komorbiditelerinin dağılımı (toplam hasta sayısı 19) .....                                                                                    | 88    |
| <b>Tablo 4.10.</b> SARS-CoV-2 PCR sonucunun kliniğe etkisinin incelenmesi.....                                                                                                                                                                       | 91    |
| <b>Tablo 4.11.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarının klinik özelliklerinin yıllar içerisindeki değişimi.....                                                                                      | 92    |
| <b>Tablo 4.12.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarında abdominal görüntüleme bulguları .....                                                                                                        | 93    |
| <b>Tablo 4.13.</b> Hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumu .....                                                                                                                                                                                  | 94    |
| <b>Tablo 4.14.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarındaki kardiyovasküler sistem tutulumunun hemofagositik lenfhistiyositoz hasta grupları ile karşılaştırılması.....                                | 95    |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 4.15.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastaları ile hemofagositik lenfohistiyositoz hastalarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....                                               | 97  |
| <b>Tablo 4.16.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve hemofagositik lenfohistiyositoz alt gruplarındaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....                                          | 98  |
| <b>Tablo 4.17.</b> Hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar .....                                                                                                                                                                                | 100 |
| <b>Tablo 4.18.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastaları ile hemofagositik lenfohistiyositoz hastalarında kullanılan tedavilerin karşılaştırılması .....                                                | 101 |
| <b>Tablo 4.19.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarının klinik sonuçlarının sistemik juvenil idiyopatik artrit/makrofaj aktivasyon sendromu sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmesi ..... | 105 |
| <b>Tablo 4.20.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarının klinik sonuçlarının ferritin/eritrosit sedimentasyon hızı oranına göre değerlendirilmesi.....                                               | 105 |
| <b>Tablo 4.21.</b> Hastalarda uygulanan destek tedaviler.....                                                                                                                                                                                       | 106 |
| <b>Tablo 4.22.</b> Primer ve sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz ile çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastalarda kullanılan destek tedavilerin karşılaştırılması.....                            | 107 |
| <b>Tablo 4.23.</b> Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz hastalarında son durum.....                                                                                  | 108 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (*Multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C*) SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen, genellikle hastane yatışı gerektiren dirençli ateş, çoklu organ tutulumu ve enflamatuvar belirteçlerde belirgin yükselmenin görüldüğü hayatı tehdit eden bir durumdur (1). İlk defa Nisan 2020’de İngiltere’deki çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen inkomplet Kawasaki hastalığı veya toksik şok sendromu benzeri kliniğin gözlemlendiği MIS-C vakaları bildirilmiştir. Takip eden dönemde pek çok farklı bölgeden benzer vaka raporları yayınlanmıştır (2-4). MIS-C vakalarının, COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) vaka sayılarının zirve dönemlerinden yaklaşık iki ile altı hafta sonrasında gözlenmesi bu durumun post-enfeksiyöz bir komplikasyon olduğunu düşündürmektedir (5). Virüsün izole edilebildiği MIS-C vakalarında yapılan viral sekans analizlerinde MIS-C gelişmeyen akut COVID-19 vakalarındaki sekans analizlerine göre belirgin bir farklılık tespit edilmemiş olması hastalığın gelişiminde konak ilişkili faktörlerin viral faktörlerden daha önemli olduğunu düşündürmüştür (6). Hastalığın immünopatogenezi anlamaya yönelik çalışmalar devam etmekte olup, MIS-C, erişkin ağır COVID-19 ile benzer şekilde dolaşımda artan sitokin düzeyleri ve aşırı aktif immün yanıt nedeniyle hemofagositik lenfositosis (HLH) ile birlikte sitokin fırtınası sendromu (SFS) şemsiye tanısı altında değerlendirilmektedir (7). HLH, immün yanıtı etkileyen predispozan bir genetik defektin neden olduğu primer/ailesel HLH ve enfeksiyon, malignite, romatolojik hastalıklar zemininde gelişen sekonder HLH olarak iki ana grupta incelenmekte olup ailesel HLH, SFS’nin en iyi tanımlanmış bir grubu ve prototipi olarak gösterilebilir (7, 8). SFS, birbiriyle ilişkili ancak farklı hiperenflamatuvar durumların geniş bir spektrumunu içeren kapsayıcı bir terimdir. COVID-19 pandemisi SFS’nin enfeksiyonlar tarafından tetiklenebileceği konusundaki farkındalığı artırmıştır (9). Hastalarda farklı organ sistemi tutulumları, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), kardiyovasküler kollaps ile birlikte hayatı tehdit eden ciddi bir klinik tablo görülmekte olup COVID-19 pandemisi sonrası artan çalışmalar hastaların yönetiminin iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur (7, 9). Ancak SFS’nin bir dışlama tanısı değil, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve enfeksiyonlar

gibi çok farklı hastalıklar zemininde gelişebilen bir durum olduğunu kabul etmek ve alta yatan primer hastalığın tanısını koymak hastaların uygun tedavi ve takibi için önemlidir (7). Malignitenin tetiklediği olguların tedavisinde HLH'ye özgü tedavi ile tümöre özgü tedavinin dengelenmesi önemliyken, enfeksiyona sekonder HLH gelişen olgularda ise uygun antibiyotik tedavisinin sağkalım için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (10, 11). Romatolojik hastalıklara sekonder gelişen olgularda ise sıklıkla hastaların uzun süre immünsüpresif ilaçlar ile tedavisi ve alevlenmeler açısından takibi gerekmektedir (12). Aynı zamanda SFS'ye neden olan primer hastalığın tanısı hastalığa özgü tutulumların tanınması, tedavisi ve takibi için önemlidir. Kawasaki hastalığına sekonder gelişen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) dışında SFS'ye neden olan diğer klinik durumlarda nadiren görülen koroner arter tutulumu MIS-C hastalarında önemli bir morbidite olup hastaların kardiyolojik açıdan takibi kritik öneme sahiptir (1, 13). Başta sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA) ve Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) olmak üzere romatolojik hastalıkların ilk başvuruları MAS kliniği ile olabilmektedir ve bu hastalarda da primer hastalığın doğru tanısı uzun vadeli komplikasyonların yönetimi açısından önemlidir (12, 14). Bu gerekçelerle bu çalışmada ortak olarak hiperenflamasyon ile birlikte çoklu organ sistemi tutulumları görülebilen ve ölümcül seyir gösterebilen MIS-C ve HLH hastalarının klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile tedavi yaklaşımları ve tedavi yanıtlarının karşılaştırılması, bu iki durum arasındaki benzerlik ve farklılıkların ortaya konulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. COVID-19

#### 2.1.1. Koronavirüsler

Koronavirüs ailesi; kuşlar, insanlar ve diğer memeliler arasında geniş bir dağılım gösteren, akut ve inatçı enfeksiyonlara neden olabilen zoonotik RNA virüslerden oluşan bir virüs topluluğudur. Bu aile zarflı, tek zincirli ve pozitif polariteli virüsleri içermektedir. Bu virüsler 27-32 kb uzunluğuyla, bilinen en büyük viral RNA genomlarına sahiptir (15). Pozitif polariteli olmaları nedeniyle RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini içermemekte; ancak genomlarında bu enzimi kodlamaktadırlar. Koronavirüslerin zarf yüzeylerinde glikoproteinden oluşan uzantılar mevcuttur. Bu uzantılardan kaynaklanan elektron mikroskopisindeki taç benzeri görünümünü nedeniyle, Latince "taç" anlamına gelen "*corona*" kelimesinden yola çıkılarak bu virüslere "Coronavirus" (taçlı virüs) ismi verilmiştir.

Koronavirüsler 1930'lu yılların başlarında tavuklarda enfeksiyöz bronşit, domuzlarda enfeksiyöz gastroenterit ve farelerde şiddetli hepatit ve nörolojik hastalıklara neden olan etkenler olarak izole edilmiştir (16). İnsanlarda ilk defa 1960'larda soğuk algınlığı olan erişkin hastalardan alınan nazal sürüntü örneklerinde tespit edilmiştir. Koronavirüsler 1968 yılında virion morfolojileri ve hücre içi tomurcuklanma bölgeleri gibi onları diğer RNA virüslerinden ayıran özelliklerinin keşfedilmesi ile yeni bir virüs ailesi olarak tanımlanmıştır (17). 1960'lardan sonraki kırk yılda, koronavirüsler esas olarak evcil hayvanlarda ekonomik açıdan önemli solunum ve gastrointestinal hastalıklara neden oldukları ve viral patogeneze için benzersiz modeller sağladıkları için incelenmiştir.

İnsanlarda, özellikle kış aylarında görülen soğuk algınlıklarının önemli bir kısmından koronavirüslerin sorumlu olduğu biliniyordu (18). Bu durum, 2002 yılında daha önce bilinmeyen bir koronavirüsün neden olduğu yıkıcı yeni bir insan hastalığı olan şiddetli akut solunum sendromunun (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) ortaya çıkmasıyla dramatik bir şekilde değişmiştir. Hastalığa neden olan koronavirüs daha sonra şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) olarak adlandırılmış olup salgın sonrası artan araştırmalar koronavirüslerin daha iyi

anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır. Hayvan virüs rezervuarlarının araştırılması, tanımlanan toplam koronavirüs sayısını neredeyse üç katına çıkarmıştır (19). İkinci büyük koronavirüs salgını ise 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*; MERS-CoV) ile gerçekleşmiştir (20).

Günümüzdeki sınıflandırmaya göre koronavirüsler, Nidovirales takımının altında yer alan, Coronaviridae ailesinin bir parçasıdır. Bu ailenin altında yer alan Ortocoronavirinae alt ailesi içerisindeki virüsler protein yapılarına göre alfa (alfa-CoV), beta (beta-CoV), gamma (gamma-CoV) ve delta koronavirüsler (delta-CoV) olmak üzere dört cinse ayrılmıştır. Daha önce iki büyük salgına sebep olan SARS-CoV ve MERS-CoV ile COVID-19'a yol açan SARS-CoV-2 Coronaviridae ailesinden bir beta koronavirüstür (21).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 31 Aralık 2019 tarihinde, Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları rapor etmiştir. Bu etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak 7 Ocak 2020 tarihinde tanımlanmış ve 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır (22). Bu yeni koronavirüsün neden olduğu hastalığa DSÖ tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde COVID-19, virüse ise Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) tarafından, SARS-CoV'a yakın benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 adı verilmiştir (16). Hastalık kısa süre içerisinde Çin'de epidemik hale gelmiş, Çin dışında ilk vaka 13 Ocak 2020 tarihinde Tayland'da, Avrupa'daki ilk vaka ise 24 Ocak 2020 tarihinde tespit edilmiştir (23). Ülkemizde ise ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde saptanmıştır (24). Alınan önlemlere rağmen hızla yayılan enfeksiyon, DSÖ tarafından dünyada 30 Ocak 2020 tarihinde halk sağlığı acil durumu, 11 Mart 2020 tarihinde ise pandemi olarak ilan edilmiştir.

Diğer virüsler gibi SARS-CoV-2 de zaman içinde değişim göstermektedir. SARS-CoV-2 genomundaki mutasyonların çoğunun viral işlev üzerinde etkisi yokken bazı varyantlar, bulaş veya klinik etkilerine dair kanıtlar olması nedeni ile araştırma konusu olmuştur. Her varyant, farklı filogenetik sınıflandırma sistemleri tarafından kullanılan isimlendirmeye dayalı olarak çeşitli tanımlamalara sahiptir; DSÖ de Yunan

alfabesine dayalı olarak kayda değer varyantlar için etiketler belirlemiştir. Ortaya çıkan varyantlar; dikkate alınması gereken varyantlar (*Variant of Interest*; VOI) ve endişe verici varyantlar (*Variant of Concern*; VOC) olarak iki başlık altında sınıflandırılmıştır (25). Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2), Omicron (B.1.1.529) varyantları başlıca tanımlanmış varyantlardır (26). İlk olarak, Kasım 2021’de Güney Afrika’da rapor edilen Omicron varyantı, önceki VOC’lar arasında en fazla mutasyona sahip olan varyant olarak kaydedilmiştir. Omicron’un dikkat çeken bir diğer özelliği ise aynı anda ortaya çıkmış gibi görünen üç farklı alt soydan oluşan BA.1, BA.2 ve BA.3 olarak adlandırılan alt varyantların varlığıdır. Dünya çapında hızla yayılan ve Delta varyantının yerini alan Omicron varyantının daha hafif seyir ile ilişkili olduğu yönünde kanıtlar bildirilmiştir (27). Bunun bir açıklamasının Omicron varyantının akciğer dokusuna daha zayıf tropizm göstermesi olduğu öne sürülmüş olup bu hipotez insan nazal, bronşiyal ve akciğer dokusundan alınan örneklerin değerlendirildiği bir çalışma ile desteklenmiştir (28).

Mevcut çalışmalar COVID-19’un pediatrik hasta grubunda erişkinlere göre daha hafif bir seyir izlediği ve daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Doğrulanmış COVID-19 vakalarına ilişkin toplam 105 ülkeden sağlanan yaşa göre ayrıştırılmış verileri içeren bir veri tabanında, bildirilen 367 milyon COVID-19 vakasının %21’inin (75,3 milyon) 20 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde meydana geldiği bildirilmiştir (29). Yirmi yaşın altında bildirilen 75,3 milyon vakanın %61’ini 10-19 yaş arası ergenler, %39’unu ise 0-9 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır. Veri tabanında bildirilen 4,4 milyon COVID-19 ölümünün %0,4’ünü (17.400’ün üzerinde) 20 yaşın altındaki çocuk ve ergenler oluşturmaktadır. 20 yaş altı kişilerde görülen 17.400’den fazla ölümün %53’ü 10-19 yaş arası ergenler arasında ve %47’si 0-9 yaş arası çocuklar arasında meydana geldiği bildirilmiştir (29).

### 2.1.3. Klinik Bulgular

Pediatrik hasta grubunda ağır seyirli ve ölümcül vakalar bildirilmiş olmasına rağmen çoğu olgunun asemptomatik veya ciddi olmayan hafif belirtilere sahip olduğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) Mart 2020 ile Aralık 2021 arasında laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 18 yaşından küçük 82.798 olgunun elektronik sağlık kayıtlarının daha sonra yapılan

incelenmesinde, olguların %66'sının asemptomatik, %27'sinin hafif, %5'inin orta (pnömoni, gastroenterit, dehidratasyon) ve %2'sinin ciddi (yoğun bakım ünitesine [YBÜ] kabul veya mekanik ventilasyon gereksinimi) seyir gösterdiği bildirilmiştir (30).

Şiddetli COVID-19'un çocuklarda neden yetişkinlere göre daha az görüldüğü kesin olarak bilinmemektedir ancak sitokin fırtınasının COVID-19 enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Çocukların virüse karşı yetişkinlere göre daha zayıf bir bağışıklık tepkisi oluşturmamasının bu durumun bir açıklaması olabileceği düşünülmektedir (31). Diğer olasılıklar arasında, küçük çocukların solunum yollarında daha düşük SARS-CoV-2 viral yüküne yol açabilecek viral girişim (*viral interference*) özelliği, SARS-CoV-2 reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (*angiotensin converting enzyme*, ACE) 2 reseptörünün çocuk ve yetişkin solunum yollarında farklı ekspresyonu, canlı aşıların koruyucu hedef dışı etkileri, çocuklarda yetişkinlere göre nispeten daha sağlıklı vasküler yapılar ve nazofaringeal mikrobiyomda yaşa bağlı farklılıkların yer aldığı düşünülmektedir (32).

Tüm yaş gruplarındaki çocuklar SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenebilir (29). Her iki cinsiyeti eşit olarak etkilemekte ve pnömoni, bronşiolit, kurup, gastroenterit gibi farklı klinik durumlara neden olabilmektedir (30). Ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, burun akıntısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve kusma, karın ağrısı, diyare, koku ve tat kaybı en yaygın yakınmalardır (33). Yakınmalar farklı organ sistemlerinin tutuluna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Öksürük başta olmak üzere solunum sistemi yakınmaları en sık rapor edilenler arasında yer almaktadır (34). Gastrointestinal sistem yakınmaları sıklıkla mevcut olup ve solunum sistemi yakınmaları olmaksızın görülebilmektedir. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi daha sık görülen yakınmalara ek olarak akut kolestaz, hepatit, pankreatit gelişen olgular bildirilmiştir (35). Nörolojik sistem tutulumuna bağlı olarak nöbet, ensefalopati, deliryum, serebral enfarktüs; kardiyovasküler sistem tutulumuna bağlı olarak miyokardit, perikardit, şok, aritmi, pulmoner emboli ve ağır hastalık seyri sırasında akut böbrek hasarı görülebilmektedir (36-38).

#### 2.1.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda laboratuvar bulguları değişkenlik göstermektedir. Artmış C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), laktat dehidrojenaz (LDH), D-dimer, prokalsitonin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), troponin ve kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB) düzeylerinin yanı sıra lökositoz, lenfositoz ve lenfopeni görülebilmektedir (33).

Görüntüleme bulguları değişkenlik gösterebilmekte ve bazı hastalarda belirtiler ortaya çıkmadan saptanabilmektedir (39). Laboratuvar tarafından kanıtlanmış ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş olan 1026 pediatrik COVID-19 hastasının yer aldığı bir meta-analizde hastaların %36'sında normal bulgular saptanırken %28'inde bilateral lezyonlar saptanmıştır. Aynı çalışmada en tipik toraks BT bulguları arasında buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon ve pnömonik infiltrasyonlar sıralanmış olup pediatrik COVID-19 hastalarında akciğer görüntüleme bulgularının erişkin hastalara göre daha nadir ve hafif olduğu raporlanmıştır (40).

#### 2.1.5. Tanı

COVID-19'u toplum kaynaklı diğer viral enfeksiyonlardan ayıran spesifik bir belirti bulunmamaktadır. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için laboratuvar testleri gereklidir. Ateş, öksürük, burun akıntısı, nefes darlığı, kusma, ishal, boğaz ağrısı, miyalji, koku veya tat duyusunda değişiklik gibi COVID-19 uyumlu yakınmaları olan hastaların aşı durumu ve klinik bulgularının şiddetinden bağımsız olarak SARS-CoV-2 için test edilmesi önerilmektedir. COVID-19 tanılı veya muhtemel COVID-19 olan bir hasta ile yakın teması olan asemptomatik bireylerin temastan en az beş gün sonra, yakınma gelişmesi halinde ise bu süre beklenmeksizin test edilmeleri önerilmektedir (41).

Semptomatik hastalarda akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun veya temas sonrası asemptomatik hastaların tespitinde, hastalardan alınacak olan solunum yolu örneklerinde (nazofaringeal veya nazal sürüntü, nazal veya nazofaringeal yıkama, orofaringeal sürüntü veya tükürük) viral nükleik asidin gösterilmesine dayalı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi nükleik asid amplifikasyon testleri (*nucleic acid amplification test*, NAAT) yüksek duyarlılığa sahiptir ve altın

standart olarak kabul edilmektedir (42). Antijen testleri ise daha az duyarlı olup COVID-19 uyumlu yakınmaları olan hastalarda takip eden ikinci bir testi gerektirebilir (43). Serolojik testler ise kanda SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immünoglobülin (Ig) A, IgM ve IgG antikorlarının tespitinde kullanılmaktadır. Tespit edilebilir antikor düzeylerine genellikle belirtilerin başlangıcından en az bir hafta sonra ulaşılmakta olup diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir (44).

## **2.2. Çocuklarda COVID-19 İlişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C*)**

### **2.2.1. Giriş**

Nisan 2020'de, Avrupa'da COVID-19 pandemisinin zirvede olduğu bir dönemde, İngiltere'de hiperenflamasyon ve şok kliniğinin izlendiği Kawasaki hastalığı (KH) ve toksik şok sendromu (TSS) ile benzer özellikler gösteren çocuk hastalara ilişkin ilk raporlar yayınlandı (4). İngiltere'de *Royal College of Pediatrics and Child Health* (RCPCH) tarafından bu durum SARS-CoV-2 ile zamansal olarak ilişkili pediatrik multisistemik enflamatuvar sendrom (*Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19*, PIMS-TS) olarak adlandırıldı. İlerleyen günlerde dünyanın farklı bölgelerinden çok sayıda benzer olgu bildirildi (2, 3). Dünya çapında daha fazla vaka ortaya çıktıkça, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention; CDC*) ve DSÖ tarafından, hastalık çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (*Multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C*) olarak adlandırıldı.

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonun sıklıkla hafif bulgularla seyretmesi ve çocukların erişkin hastalara göre daha az test edilmeleri nedeni ile SARS-CoV-2 ile enfekte çocuklarda MIS-C insidansını belirlemek güç olmakla birlikte, COVID-19'un nispeten nadir bir komplikasyonu gibi görünmektedir ve doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların %1'inden azında görüldüğü düşünülmektedir (45). Bununla birlikte, MIS-C'nin epidemiyolojisi, özellikle farklı varyantların ortaya çıkması ile tetiklenebilen enfeksiyon dalgaları, pediatrik popülasyonda yaygın

maruziyet ve artan aşılama oranları nedeniyle değişebilir. Özellikle Omicron varyantı sonrası MIS-C'nin önceki varyantlara kıyasla daha az yaygın ve daha az şiddetli olduğunu gösteren veriler mevcuttur (46). COVID-19 mRNA aşısı ile aşılama sonrası MIS-C gelişen olgular bildirilmiş olmakla birlikte geçirilmiş doğal enfeksiyon sonrası MIS-C insidansına göre oldukça nadir olup aşılama kuvvetle önerilmektedir (47). Fransa'dan bildirilen bir çalışmada da COVID-19 için aşılanmış olmanın MIS-C riskini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (48).

İngiltere'den ilk bildirilen sekiz MIS-C olgusunun altısında herhangi bir komorbidite bulunmadığı, diğer iki olgudan birinde alopesi areata, diğerinde otizm olduğu belirtilmiştir (4). Benzer şekilde daha sonra yayınlanan daha geniş vaka serilerinde olguların çoğunun daha önce sağlıklı oldukları raporlanmıştır (1). Toplam 123 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde ise hastaların ortalama yaşı  $8,1 \pm 2,37$  yıl ve %58,1'i erkek olarak saptanmış olup bu meta-analizde hastaların %20,2'sinde bir komorbidite olduğu ve özellikle nöromusküler veya respiratuvar olmak üzere en az bir komorbid hastalığa sahip olanların MIS-C gelişmesi açısından risk altında olduğu bildirilmiştir (49).

### 2.2.3. Patofizyoloji

Genel popülasyonda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun pik yapmasından birkaç hafta sonra MIS-C vakalarının zirve yaptığını gösteren epidemiyolojik veriler ve MIS-C'li hastaların çoğunun SARS-CoV-2 için nazofaringeal sürüntülerinin negatif, serolojilerinin ise pozitif olduğu gözlemi bunun akut enfeksiyondan çok post-enfeksiyöz bir komplikasyon olduğunu düşündürmektedir (50, 51).

Farklı ırk ve etnik gruplarda MIS-C yatkınlığının değişken olması hastalık patofizyolojisinde genetik ve konak faktörlerinin önemini göstermektedir (52). Pandeminin erken döneminde İngiltere'den bildirilen bir çalışmada MIS-C tanısı alan ve solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 izole edilen hastaların viral genom sekans analizi ile MIS-C gelişmeyen akut COVID-19 hastalarından izole edilen SARS-CoV-2 genom sekansları arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç araştırmacılar tarafından MIS-C gelişimde konak genetiği gibi alternatif faktörlerin viral faktörlerden daha önemli olduğunu gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (6).

Pediatric COVID-19 ve MIS-C'de immünopatogenezin araştırıldığı bir çalışmada hücre tipine özgü transkripsiyonel değişiklikler değerlendirilmiş ve her iki hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla güçlü T ve B hücre aktivasyonları ile hem doğal hem de adaptif hücre popülasyonlarında artmış antijen sunumu gözlenmiştir (53). Aynı çalışmada hastaneye yatıştan sonraki yedi gün içinde 48 hastadan alınan MIS-C örneklerinin analizi; tip II interferon (IFN) sinyali, endotel hasarı ve aktivasyonu, makrofaj ve nötrofil aktivasyonu ile ilgili belirteçlerde anlamlı bir artış ile düşük CCL22 seviyeleri olduğunu göstermiştir. Bu yaygın enflamatuvar durum ile uyumlu olarak yapılan gen ekspresyon analizlerinde tip II IFN bağımlı 15 gen ve Nükleer Faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) ilişkili 11 gende anlamlı derecede yüksek skorlar saptanmıştır (53). Tip I IFN skoru için benzer bir durumun gözlemlendiği belirtilmiştir. Pediatric COVID-19 hastalarında ise özellikle hafif hastalığı olan çocuklarda daha yüksek IFN- $\alpha$ 2a seviyeleri tespit edilmiş ve miyeloid ve lenfoid hücrelerde tip I IFN ile uyarılan genlerin ekspresyon analizinde daha yüksek bir tip I IFN skoru ile ilişkilendirilirken tip II IFN ile uyarılan genlerin ekspresyonu sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur (53). Matrisom (sST2/sIL-33R), intestinal enflamasyon ve miyokardiyal hasar (Reg3A) ile T hücresi homeostazında (CCL22) rol oynayan moleküller MIS-C'yi pediatric COVID-19'dan ayıran en önemli faktörler olarak tanımlanmıştır (53). İnterlökin (IL)-33 ise pediatric COVID-19'da seviyeleri sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde farklı olan tek biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (53). CCL22 ile ilişkili olarak CCL3 ve IL-15'in MIS-C'yi sırasıyla sağlıklı kontroller ve pediatric COVID-19'dan ayırdığı vurgulanmıştır (53).

Antijen reseptör molekülleri antijen tanınmasında görev yapan, lenfosit klonları arasında değişkenlik gösteren fonksiyonel yapılardır. B hücrelerinde antijen reseptörü olarak plazma membranı antikoru görev almakta iken T hücrelerinde değişken (*variable*, V) ve sabit (*constant*, C) bölümleri barındıran alfa ve beta zincirlerinden oluşan T hücre reseptörü (TCR) bulunmaktadır (54). Farklı V $\beta$  zincirleri için süperantijen özgüllüğü, spesifik V $\beta$  zincirlerinin TCR repertuarında aşırı temsiline yol açabilmektedir (55). MIS-C hastalarında TCR repertuarının incelendiği bir çalışmada *TCR $\beta$  variable gen 11-2'nin (TRBV11-2)* belirgin bir şekilde genişlediği, klonal T hücre alanının %24'e kadarının *TRBV11-2* T hücreleri tarafından işgal edildiği ve bunun MIS-C şiddeti ve serum sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

*TRBV11-2* genişlemesi gösteren hastaların HLA (*human leukocyte antigen*) sınıf I alellerinden A02, B35 ve C04'ü paylaştığı saptanmış ve bu durumun CDR3'ten bağımsız T hücre genişlemesi için yeni bir mekanizma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (55). Bir başka çalışmada da bu alel kombinasyonunun MIS-C hastalarında anlamlı olarak daha yaygın olduğu tespit edilmiş ancak hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (53). SARS-CoV-2'nin, MIS-C ile kayda değer klinik benzerlik gösteren TSS'ye neden olduğu bilinen başka bir süperantijene çok benzeyen süperantijen motifini kodladığı tespit edilmiştir (56). *TRBV11-2* tarafından kodlanan TCR V $\beta$  zincirinin, SARS-CoV-2 S proteinin süperantijen benzeri motifi ile CDR3'ten bağımsız bir etkileşime girdiği saptanmıştır (55).

Hastalık patogeneğinde, immün disregülasyonun yol açtığı hiperenflamatuvar bir durum ve bunun sonucunda gelişen endotel disfonksiyonu kaynaklı kapiller kaçak ve çoklu organ yetmezlikleri hipotezi öne sürülmüştür (57). Hastalarda endotel hasarı ve aktivasyonunu gösteren belirteçlerde (VEGF, sVCAM-1/sCD106 ve sE-Selektin/sCD62E) anlamlı yükseklikler tespit edilmiştir (53).

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastalarının SARS-CoV-2'ye karşı uygun bir antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (58, 59). SARS-CoV-2'ye özgü nötralize edici antikorların varlığına rağmen, B hücrelerinin biyolojisinde MIS-C patogeneğine katkıda bulunduğu düşünülen çok sayıda anormallik saptanmıştır. Özellikle ağır vakalarda olmak üzere MIS-C hastalarında, çok sayıda B hücresi popülasyonunda CD86 ekspresyonunda artış gösterilmiştir (60). MIS-C hastalarında, kontrol grubuna kıyasla daha düşük total, efektör ve hafıza B hücrelerinin yanı sıra plazmablast seviyelerinde artış saptanmıştır (58). Bu plazmablastlar kısa ömürlü olup kendi antijenlerine karşı antikorlar salgılayabilmektedir (61). MIS-C'li hastalarda kardiyovasküler, gastrointestinal ve endotelial antijenlere karşı IgG ve IgA otoantikorları ile otoimmün hastalıklarla da ilişkisi bilinen anti-La otoantikorlarının varlığı tespit edilmiştir (59). Tüm bunlar MIS-C patogeneğinde otoimmünitenin rolünü desteklemektedir.

Antikor bağımlı alevlenmenin (*Antibody-Dependent Enhancement*, ADE) hem COVID-19 hem de MIS-C patogeneğinde önemli bir rolü olabileceği ve yüksek antikor düzeyi saptanan hastalardaki kötü gidişatın bir açıklaması olabileceği düşünülmektedir (62). ADE ile ilişkili olarak önerilen bir mekanizma Fc reseptör-

antikor kompleksinin virüsün hücreye girişine aracılık eden bir reseptör gibi davranmış olabileceğidir (63).

Kardiyovasküler tutulum, özellikle ventriküler disfonksiyon, koroner arter dilatasyonu ve anevrizmalar, MIS-C'nin önemli bir morbiditesi olmasına rağmen, altta yatan mekanizma halen tam olarak anlaşılamamıştır. SARS-CoV-2, diğer betakoronavirüsler gibi, miyokardiyal ve endotelial hücrelere tropizm göstermektedir (5). SARS-CoV-2'nin doğrudan invazyonunun endotelial hasar, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve kardiyomiyosit hasarında önemli rolü olabileceği belirtilmiştir(64).

#### 2.2.4. Klinik Bulgular

Şüpheli veya belgelenmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan çocuklarda, akut enfeksiyon ile MIS-C belirtilerinin başlangıcı arasındaki ortalama süre iki ile altı hafta arasındadır. Bununla birlikte, akut enfeksiyonu takiben altı haftadan daha uzun süre sonra ortaya çıkan MIS-C olguları da nadiren bildirilmiştir (65).

Hastalık genellikle yüksek ateşin eşlik ettiği multisistemik tutulumu gösteren belirti ve bulgular ile ani bir başlangıç gösterir. Klinik tablo, farklı organ sistemi tutulumları ve bulguların şiddeti açısından oldukça değişken olabilir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, hastaların neredeyse tamamında ateşin bulunduğu (%99,4); ek olarak karın ağrısı (%58,4), kusma (%57,5) ve ishal (%50,4) gibi gastrointestinal (%85,6) belirtilerin de sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir (1). Ateş ve gastrointestinal belirtiler çocukluk çağı viral enfeksiyonlarının yaygın bulgularıdır. Bunlara ek olarak yakın dönemde SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya temas öyküsü olan hastalarda, döküntü, çilek dili, kuru ve çatlak dudaklar, konjonktivit gibi MIS-C'de sıklıkla rapor edilen mukokutanöz bulgular açısından da dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekmektedir (1, 66).

Gastrointestinal belirtiler MIS-C hastalarında en sık görülen bulgular arasında olmakla birlikte hastaların bir kısmında akut karını taklit eder şekilde ciddi karın ağrısı veya safralı kusma görülebilmektedir (67). Akut karın bulguları açısından MIS-C hastalarının incelendiği bir derlemede, olgularının %18,7'sinde akut karın bulguları saptandığı, hastaların yaklaşık yarısına laparotomi yapıldığı ve bunların yarısında işlemin gereksiz olduğunun gösterildiği raporlanmıştır (68). Olguların %23,6'sında ise

gerçek abdominal aciller olarak apandisit ve obstrüktif ileusun olduğu bildirilmiştir (68). Apandisit ve terminal ileumda duvar kalınlık artışı, MIS-C ve COVID-19'un enflamatuvar fazında sıklıkla görülebilmektedir (69). Olguların çoğu medikal tedaviden fayda görmekte olup cerrahi tedavinin sitokin fırtınasını tetikleyebildiği ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70, 71).

Kardiyovasküler sistem tutulumu MIS-C hastalarının yaklaşık %80'inde izlenmektedir (1, 72). Taşikardi (%76,7), hemodinamik şok veya hipotansiyon (%59,9), miyokardit (%41,4) ve hafif-orta derecede azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%40,4) sıklıkla gözlenen kardiyovasküler bulgu ve belirtiler arasındadır (1). Ciddi komplikasyonlar arasında olan koroner arterlerde dilatasyon veya anevrizmalar ise daha nadir gözlenmektedir (sırasıyla %11,6 ve %10,3) (1). Perikardiyal efüzyon ise farklı vaka serilerinde hastaların %22-32'sinde raporlanmıştır (1, 72).

Nörokognitif belirtiler yaygın olup baş ağrısı, letarji, konfüzyon ve irritabilite en sık rapor edilenler arasında yer almaktadır (73). Hastaların daha az bir kısmında ise ensefalopati, nöbet, koma, inme, meningoensefalit, beyin sapı ve/veya serebellar bulgular rapor edilmiştir (74). Nörolojik bulgular; koroner arter tutulumu, mekanik ventilasyon gereksinimi, yoğun bakım yatışı gibi ağır hastalık ilişkili durumların varlığında hafif seyirli olgulara göre çok daha sık görülmektedir (sırasıyla %84 ve %20) (1).

Solunum sistemi belirtileri arasında nefes darlığı (%18,3), öksürük (%13) ve rinore (%7,1) en sık rapor edilenler arasındadır (75). Ağır COVID-19'un aksine solunum sistemi belirtileri MIS-C olgularında düşük oranda raporlanmış olup primer solunum yetmezliği MIS-C olgularında yoğun bakım yatışlarının nadir bir nedenidir (1).

Renal tutulum MIS-C hastalarının prognozu açısından önemlidir. Yakın zamanlı bir meta-analizde akut böbrek hasarı hastaların %20'sinde raporlanmış olup akut böbrek hasarı olan MIS-C olgularında mortalite 4,6 kat daha yüksek bulunmuştur (76).

### 2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Hastalığa özgü tanı koydurucu bir laboratuvar tetkiki olmamakla birlikte pek çok hastada aşırı enflamatuvar yanıtı destekler birtakım bulgular mevcuttur. Tam kan sayımında lenfopeni, nötrofili, anemi ve trombositopeni saptanabilir. Prokalsitonin, CRP, ESH, D-dimer, fibrinojen, ferritin, IL-6 gibi enflamatuvar belirteçlerde artış sıklıkla görülmektedir (72). Troponin, beyin natriüretik peptid (BNP) gibi kardiyak belirteçlerde, LDH ve trigliserit düzeylerinde yükselme ile hipoalbuminemi diğer yaygın görülen laboratuvar bulguları arasındadır (1). Şok gelişen olgularda şokun olmadığı hasta grubuna kıyasla daha yüksek CRP ve nötrofil sayısı, daha düşük albümin ve lenfosit sayısı rapor edilmiştir (3).

Hiponatremi erişkin COVID-19 hastalarına benzer şekilde MIS-C hastalarında da sıklıkla görülen bulgular arasındadır. Farklı çalışmalarda %60 ile 80 arasında değişen oranlarda hiponatremi bildirilmiştir (77, 78). Gastrointestinal sistem (GİS) yakınmaları olan hastalarda hiponatreminin daha sık görülmesi nedeni ile olası mekanizmalardan biri olarak GİS kayıpları suçlanmıştır. Diğer olası nedenler arasında efektif plazma volümünde azalma, ekstraselüler sıvı volüm kayıpları ve uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınım sendromu gösterilmiştir (77).

Akciğer radyografileri MIS-C hastalarının çoğunda normal sınırlarda olup plevral efüzyon, yamalı veya fokal konsolidasyon, atelektaziler görülebilir (79). Bu bulgular akut ağır COVID-19 olgularında da görülebilmekle birlikte plevral efüzyonların MIS-C hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (79). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise hastaların %78'inde akciğer radyografilerinde bulgu saptanmazken, perihilar opasite ve peribronşial kalınlaşma %20 ile en sık saptanan bulgular olarak raporlamıştır. Aynı çalışmada plevral efüzyon en sık saptanan toraks BT bulgusu olarak bildirilmiştir (80).

Hastalarda akut karını taklit eden şiddetli karın ağrıları görülebilmekte olup abdominal görüntüleme (ultrasonografi veya BT) yapılan hastalarda en sık saptanan bulgular arasında hepatomegali, safra kesesi duvarı ve periportal alanda ödem, mezenterik lenf nodları, bağırsak duvarlarında kalınlaşma, karın içi serbest sıvı ve böbreklerde ekojenite artışı yer almaktadır (80, 81).

Kardiyak tutulum hastalığın seyrinde oldukça önemli olup pek çok hastada elektrokardiyogram (EKG) ve/veya ekokardiyografi (EKO) bulguları rapor edilmiştir.

EKG bulguları farklı çalışmalarda %35'e kadar yükselen oranlarda raporlanmış olup en sık rapor edilenler arasında spesifik olmayan ST ve T dalga anormallikleri, PR intervalinde uzama, birinci derece atrioventriküler blok bulunmaktadır (82, 83). En sık saptanan ekokardiyografi bulguları arasında ise azalmış sol ventrikül fonksiyonları, perikardiyal efüzyon ile koroner arter anormallikleri (dilatasyon ve anevrizmalar) yer almaktadır (84). Yapılan bir derlemede hastaların büyük bölümünde ilk yapılan ekokardiyografinin normal saptandığı ancak birkaç gün sonra yapılan kontrol görüntülemelerde ejeksiyon fraksiyonunda azalma, koroner arterlerde dilatasyon ve anevrizma gibi bulguların rapor edildiği, bu nedenle MIS-C olgularında tanı anında yapılacak ekokardiyografinin izlemde tekrarlanması gerekliliği vurgulanmıştır (75).

#### 2.2.6. Tanı

Hastaların tanısında DSÖ, CDC ve RCPCH tarafından farklı vaka tanımları önerilmiş olup Tablo 2.1.'de özetlenmiştir (85-87). DSÖ ve CDC vaka tanımlarının iki farklı MIS-C hasta kohortuna uygulandığı bir analizde her iki grupta hastaların yaklaşık %90'ının her iki vaka tanımını karşıladığı gösterilmiştir (88). *The Council of State and Territorial Epidemiologists* (CSTE) ve CDC Aralık 2022'de MIS-C için sürveyans vaka tanımını güncelleştirir. Yeni vaka tanımında öncekinden farklı olarak renal, respiratuar ve nörolojik sistem tutulumlarına klinik kriterler arasında yer verilmemiştir. SARS-CoV-2 ile epidemiyolojik bağlantı için süre 60 güne çıkarılmıştır. Sistemik enflamasyon göstergesi olarak ise sadece CRP yüksekliğine ( $\geq 3.0$  mg/dL) yer verilmiştir (89).

Ateş, MIS-C'nin en önemli klinik belirtilerinden olup olgularda çocukluk çağında sıklıkla görülen diğer ateşli hastalıklara göre daha uzun süreli ve daha yüksek dereceli olma eğilimindedir (90). *American College of Rheumatology* (ACR), SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından epidemiyolojik öyküsü veya MIS-C açısından anlamlı olabilecek belirti ve bulguları olan hastalarda, dirençli ateşin MIS-C ve alternatif tanımlar açısından değerlendirmeye alınması önerilmektedir (91).

**Tablo 2.1.** *Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH), Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ye göre MIS-C vaka tanımları*

|                     | <b>RCPCH (85)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>CDC (87)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>DSÖ (86)</b>                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yaş                 | Tüm çocuklar (yaş sınırı tanımlanmamıştır)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <21 yaş                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0-19 yaş                                                                                                                                                                                                               |
| Ateş                | Dirençli ateş ( $\geq 38,5$ °C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $\geq 24$ saat boyunca $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ veya $\geq 24$ saat boyunca subjektif ateş                                                                                                                                                                                                                                 | $\geq 3$ gün boyunca ateş                                                                                                                                                                                              |
| Klinik belirtiler   | Aşağıdakilerin her ikisi:<br>1. Tek organ veya çoklu organ işlev bozukluğu (şok, kardiyak, respiratuvar, renal, gastrointestinal veya nörolojik bozukluk)<br>2. Ek özellikler (karın ağrısı, konfüzyon, konjonktivit, öksürük, ishal, baş ağrısı, lenfadenopati, mukozal değişiklikler, boyunda şişlik, döküntü, solunum yakınmaları, boğaz ağrısı, eller ve ayaklarda şişme, senkop, kusma) | Aşağıdakilerin her ikisi:<br>1. Ağır hastalık (hastaneye yatış gerektiren)<br>2. $\geq 2$ organ sistemi tutulumu (kardiyak, renal, respiratuvar, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik)                                                                                                                  | Aşağıdakilerden en az 2 tanesi:<br>1. Döküntü, konjonktivit ve mukokutanöz enflamasyon belirtileri<br>2. Hipotansiyon veya şok<br>3. Kardiyak tutulum<br>4. Koagülopati<br>5. Akut gastrointestinal sistem belirtileri |
| İnflamasyon         | Aşağıdakilerden üçünün birlikte varlığı:<br>1. Nötrofili<br>2. CRP artışı<br>3. Lenfopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Enflamasyonun laboratuvar kanıtı (Aşağıdakilerden en az bir tanesi)<br>1. $\uparrow$ CRP<br>2. $\uparrow$ ESH<br>3. $\uparrow$ Fibrinojen<br>4. $\uparrow$ Prokalsitonin<br>5. $\uparrow$ D-dimer<br>6. $\uparrow$ Ferritin<br>7. $\uparrow$ LDH<br>8. $\uparrow$ IL-6<br>9. Nötrofili<br>10. Lenfopeni<br>11. Hipoalbuminemi | Enflamatuvar belirteçlerde artış (herhangi birisi)<br>1. $\uparrow$ ESH<br>2. $\uparrow$ CRP<br>3. $\uparrow$ Prokalsitonin                                                                                            |
| SARS-CoV-2 ilişkisi | Negatif veya pozitif PCR sonucu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tanı anında veya yakın zamanda aşağıdakilerden bir tanesi:<br>1. Pozitif PCR sonucu<br>2. Pozitif seroloji<br>3. Pozitif antijen testi<br>4. Önceki dört hafta içinde COVID-19 teması                                                                                                                                         | COVID-19 kanıtı için aşağıdakilerden bir tanesi:<br>1. PCR ile pozitif<br>2. Pozitif antijen testi<br>3. Pozitif seroloji<br>4. Muhtemel COVID-19 teması                                                               |
| Dışlama             | Diğer mikrobiyal nedenler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Alternatif tanımlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Diğer enfeksiyöz nedenler                                                                                                                                                                                              |
| MIS-C tanımı        | Yukarıda tüm gruptaki kriterler karşılanmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                        |

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention*); DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; COVID-19: Coronavirüs hastalığı 2019; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; LDH: Laktat dehidrojenaz; IL-6: İnterlökin-6; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; RCPCH: *Royal College of Pediatrics and Child Health*

Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda birinci basamak testler arasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ESH, CRP ve SARS-CoV-2 PCR veya serolojik değerlendirme yer almaktadır (91). Birinci basamak testlerde CRP  $\geq 3$  mg/dL veya ESH  $\geq 40$  mm/saat olan ve ek olarak lenfosit sayısı  $<1000/\text{mm}^3$ , trombosit sayısı  $<150.000/\text{mm}^3$ , hiponatremi, hipoalbuminemi veya nötrofili bulgularının birinin eşlik ettiği hastalarda ikinci basamak testlerin yapılması önerilmiştir (91). İkinci basamak testler arasında periferik yayma, prokalsitonin, ferritin, LDH, BNP, troponin T, D-dimer, fibrinojen, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trigliserit, tam idrar tetkiki, SARS-CoV-2 serolojisi (ilk basamakta yapılmadıysa), EKG ve ekokardiyografi belirtilmiştir (91). Nedeni bilinmeyen şok kliniği olan hastalarda ise her iki basamakta belirtilen testlerin zaman kaybetmeden yapılması önerilmiştir (91).

Hiperenflamasyon ile karakterize olan MIS-C'de enflamatuvar belirteçler (CRP, ESH, prokalsitonin, ferritin gibi) tanı anında ve hastaların izleminde önemlidir (83). Ancak hastaların pek çoğunun tedavide ESH'de yükselmeye neden olabilen intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi alması nedeni ile ESH hastaların izleminde yararlı değildir.

Kardiyak tutulum MIS-C'de önemli bir morbidite sebebi olup şok, kardiyak aritmiler, perikardiyal efüzyon, koroner arter dilatasyonu en sık görülen kardiyak komplikasyonlar arasındadır (72). Toplam 286 MIS-C hastasının dâhil edildiği çok merkezli bir çalışmada troponin T hastaların %65'inde kaydedilmiş olup bunların %93'ünde yüksek bulunmuştur. N-terminal pro-BNP hastaların %53'ünde değerlendirilmiş ve bunların %94'ünde yüksek bulunmuştur. BNP ise vakaların az bir kısmında (%8) ölçülmüş ve %95'inde yüksek saptanmıştır. Hastaların çoğunda bu belirteçlerin en yüksek düzeyleri hastaneye yatış sırasında görülmüş olup yatış anında ve izlemdeki en yüksek düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (83). BNP'nin bir pozitif akut faz belirteci olarak kardiyak tutulum olmaksızın da yükselebileceği akılda tutulmalıdır (92).

Serolojik testler ve nazofaringeal örneklerde PCR testlerinin MIS-C'den şüphelenilen tüm hastalara yapılması önerilmektedir (93). Farklı çalışmalarda değişen oranlar belirtilmiş olmakla birlikte hastaların yaklaşık %70'inde SARS-CoV-2 serolojisi, yaklaşık %30'unda PCR testleri pozitif saptanmaktadır (66). Hastaların az

bir kısmında (%5-10) ise her iki test de negatif olup MIS-C tanısı için bu hastalarda SARS-CoV-2 ile epidemiyolojik bağlantı önemlidir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 için pozitif serolojiler, artan aşılama oranları ve geçirilmiş doğal enfeksiyon sıklığı göz önüne alındığında, MIS-C tanısı için artık destekleyici olmaktan uzaklaşmaktadır. SARS-CoV-2 için başvuru anındaki seropozitiflik oranı önemli ölçüde artmış olup ateşli çocuklarda rastlantısal olarak saptanan pozitif serolojilerin sayısının artması muhtemeldir. Bu aşamada MIS-C tanısı koymadan önce mevcut kliniği açıklayabilecek diğer enfeksiyöz nedenlerin dışlanması önemlidir.

### 2.2.7. Ayırıcı Tanı

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ayırıcı tanısında en ön sırada yer alan hastalıklar, Kawasaki hastalığı ve MIS-C dışındaki sitokin fırtınası sendromlarıdır (sekonder ve primer HLH'ler). Çocukluk çağıının yaygın viral enfeksiyonları, ağır COVID-19 enfeksiyonu, sepsis ve toksik şok sendromu ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken diğer hastalıklar arasında yer almaktadır (13, 94).

#### *Kawasaki Hastalığı*

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) KH ile benzer bazı fenotipik özellikler göstermekte olup bu durum İngiltere'den ilk vakaların bildirildiği dönemden itibaren dikkat çekmiştir (4). Sonraki çalışmalarda da yaklaşık olarak hastaların yaklaşık %40-50'sinin klasik veya atipik KH kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir (3, 95). Ortak birtakım klinik özellikler olmakla birlikte her iki hastalık çeşitli yönlerden farklılık göstermektedir. KH, Doğu Asya'da yaygın görülen bir hastalık iken MIS-C olgularının küçük bir kısmını Asya ırkından çocuklar oluşturmaktadır. KH tipik olarak infant ve küçük çocukları (ortalama 2,6 [1,5-5,7] yıl) etkilemektedir (96). MIS-C hastalarını ise genellikle daha büyük çocuk ve adolesanlar oluşturmakta olup yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde hastaların ortalama yaşı 8,9 (0-20) yıl olarak belirtilmiştir (66). Gastrointestinal belirtiler MIS-C hastalarının büyük bölümünde görülmekle birlikte KH'de gastrointestinal belirtiler genellikle hastalığın ayırt edici belirtileri ortaya çıkmadan önce hastaların yaklaşık %35'inde görülmekte olup gecikmiş tanı ve tedaviyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (1, 66, 97).

KH'nin akut fazında miyokarditin evrensel bir histolojik bulgu olduğu, hastalar genelde asemptomatik olmakla birlikte bir kısmında belirgin ventriküler fonksiyon bozukluğu görülebileceği bildirilmiştir (98). KH'nin aksine miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve şok MIS-C'de sıklıkla görülmekte olup hastaların %60'ında rapor edilmiştir (66). Kawasaki şok sendromu hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu ile seyreden KH'nin nadir bir formu olup tüm Kawasaki hastalarının yaklaşık %1,9-7'sini oluşturmaktadır (99). KH'de tipik olarak görülen koroner arter anevrizmaları MIS-C'de daha nadir olup nispeten daha kısa sürede düzelmektedir (100, 101). MIS-C ve KH'de enflamatuvar biyobelirteçlerin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada CXCL9 düzeyi MIS-C hastalarında belirgin olarak daha yüksek bulunmuş, MIS-C'yi KH'den ayırmak için en uygun CXCL9 eşik değeri olarak %93 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 535 pg/mL değeri önerilmiştir (102). Tablo 2.2.'de MIS-C ve KH'nin farklı özellikleri detaylı olarak karşılaştırılmıştır (72).

**Tablo 2.2.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve Kawasaki hastalığının karşılaştırması (72, 97, 98, 103)

|                                      | <b>MIS-C</b>                                                         | <b>Kawasaki hastalığı</b>                                                        |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Tanı yaşı                            | ~ 10 yaş                                                             | < 5 yaş                                                                          |
| Etnik yatkınlık                      | Siyahi, Hispanik                                                     | Asyalı                                                                           |
| Cinsiyet                             | Erkek > kız                                                          | Erkek > kız                                                                      |
| Yoğun bakım yatışı ve introp desteği | > %50                                                                | ~ %5                                                                             |
| Başvuru yakınmaları                  | Ateş, gastrointestinal belirtiler (karın ağrısı, kusma, ishal)       | Döküntü, konjonktivit, oral mukozal değişiklikler                                |
| Kardiyovasküler sistem               | Miyokardit, sol ventrikül disfonksiyonu, koroner arter anevrizmaları | Koroner arter anevrizmaları, miyokardit                                          |
| Gastrointestinal sistem              | ~ %85                                                                | ~ %35                                                                            |
| Pulmoner sistem                      | Solunum sistemi yakınmaları ve radyolojik bulgular görülebilir       | Nadir                                                                            |
| Hematolojik sistem                   | Hiperkoagülabilité (sık)                                             | Hiperkoagülabilité (daha nadir, özellikle belirgin koroner anevrizma varlığında) |

MIS-C; Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom

### ***MIS-C Dışı Sitokin Fırtınası Sendromları***

Sitokin fırtınası sendromu (SFS), birbiriyle ilişkili ancak özdeş olmayan hiperenflamatuvar durumların geniş bir spektrumunu kapsayan şemsiye bir terimdir (9). Enfeksiyöz patojenler, maligniteler, otoimmün ve otoenflamatuvar durumlar tarafından tetiklenebilen, dolaşımdaki sitokinlerin yüksek seviyeleri ve immün hücre hiperaktivasyonu ile karakterize, yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar bir durum olarak tanımlanmaktadır (104).

Sitokin fırtınası sendromunun bir formu olarak değerlendirilen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), romatizmal hastalıklarla ilişkili bir sekonder hemofagositik lenfositosis olup genellikle bağ dokusu hastalıklarının, özellikle de sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA) en ciddi komplikasyonlarından biri olarak belirtilmektedir (7, 105). COVID-19 pandemisi ise enfeksiyonların duyarlı konaklarda SFS'yi tetikleyebileceğini bir kez daha hatırlatmıştır. Çocuklar yetişkinlere kıyasla şiddetli COVID-19 geliştirmeye çok daha az eğilimli olmakla birlikte SARS-CoV-2 ile ilişkili yeni bir postenfeksiyöz SFS olan MIS-C gelişimi açısından risk altındadırlar (7). SFS ile ilişkili durumlar Tablo 2.3.'te özetlenmiştir (7).

Başlangıçtaki etkenler farklı olsa da sitokin fırtınasının geç dönem klinik belirtileri birbirine yaklaşmakta ve genellikle örtüşmektedir. Sitokin fırtınası olan hastaların neredeyse tamamı ateşli olup, şiddetli vakalarda ateş yüksek dereceli olabilmektedir (106). Ayrıca hastalarda yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, döküntü, ishal, artralji, miyalji ve nöropsikiyatrik bulgular görülebilir (104). Hastalarda hızlı ilerleyen bir klinik seyir gözlemlenebilir; DİK'e bağlı tromboz veya katastrofik kanamalar, dispne, hipoksemi, hipotansiyon, hemostatik dengesizlik, vazodilatör şok ve nihayetinde ölümle sonuçlanabilir (104). SFS şemsiye tanısı altında sınıflandırılan, farklı etiyolojileri olan MAS ve MIS-C hastalarında yukarıda tanımlanan klinik özelliklerin tamamı değişen sıklıklarda rapor edilmiştir (1, 107).

**Tablo 2.3.** Sitokin fırtınası sendromu ile ilişkili durumlar (7)

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer veya genetik  | Ailesel HLH (örn. <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>STX11</i> , <i>SXTBP2</i> )                                                                                                                                                                      |
|                      | Perforin yolağı ilişkili genler (örn. <i>RAB27A</i> , <i>LYST</i> , <i>AP3B1</i> )                                                                                                                                                                  |
|                      | X-linked lenfoproliferatif hastalık ( <i>XLP1</i> veya <i>XLP2/XIAP</i> )                                                                                                                                                                           |
|                      | İmmün yetmezlikler (örn. <i>PIK3CD</i> , <i>ITK</i> )                                                                                                                                                                                               |
|                      | Otoenflamatuvar hastalıklar/inflamazomopatiler (örn. <i>NLR4</i> , <i>CDC42</i> )                                                                                                                                                                   |
| Enfeksiyöz           | Viral [herpesvirüs ailesi (örn. EBV, CMV, HHV6, HSV1/2), influenza suşları (örn. H1N1, H5N1), hemorajik ateş virüsleri (örn. dengue, Kırım-Kongo), SARS-CoV-2 (örn. COVID-19, MIS-C), HIV (AIDS enfeksiyonu ve ikincil enfeksiyonlar/maligniteler)] |
|                      | Bakteriyel [Rickettsia, Ehrlichia, mikobakteriler (örn. tüberküloz)]                                                                                                                                                                                |
|                      | Parazitik (örn. Leishmania)                                                                                                                                                                                                                         |
|                      | Mantar (örn. histoplazmoz)                                                                                                                                                                                                                          |
|                      | Septik (çeşitli organizmalar)                                                                                                                                                                                                                       |
| Romatolojik/otoimmün | sJIA/erişkin Still hastalığı                                                                                                                                                                                                                        |
|                      | Sistemik lupus eritematozus                                                                                                                                                                                                                         |
|                      | Kawasaki hastalığı                                                                                                                                                                                                                                  |
|                      | Diğerleri (örn. spondiloartropati, dermatomiyozit, enflamatuvar bağırsak hastalığı)                                                                                                                                                                 |
| Malignite            | Hematolojik (örn. lösemi, lenfoma)                                                                                                                                                                                                                  |
|                      | Refrakter hastalık tedavileri (örn. CAR-T, BiTE)                                                                                                                                                                                                    |
| Diğer                | Kardiyak bypass/ECMO dolaşımı                                                                                                                                                                                                                       |
|                      | Gebelik                                                                                                                                                                                                                                             |
|                      | Diğerleri (örn. ilaca bağlı, graft-versus-host hastalığı, posttransplant, Castleman hastalığı, metabolik bozukluklar)                                                                                                                               |

AIDS: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu; BiTE: Bispesifik T hücre aktivatörleri; CAR-T: kimerik antijen reseptör T hücresi; CMV: Sitomegalovirüs; COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019; EBV: Epstein-Barr virüsü; ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; HHV: insan herpes virüsü; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; HLH: Hemofagositik lenfhistiositoz; HSV: Herpes simpleks virüsü; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistem enflamatuvar sendrom; SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; sJIA: Sistemik juvenil idiyomatik artrit.

Sistemik JIA ilişkili MAS'ta hiperenflamasyon esas olarak disregüle IL-1 inflamazomu tarafından yönlendirilmekte ve hem IL-1 hem de IL-18'in aşırı salınımına neden olmaktadır (104). Fonksiyon kazanımına neden olan inflamazom mutasyonları sJIA hastalarında giderek daha fazla tanınmaktadır (108). Ferritin, IFN- $\gamma$  ve IL-10'un yüksek düzeyleri, aktif sJIA hastalarında SFS/MAS'ı en iyi ayırt eden belirteçler olarak gösterilmektedir (109). Ek olarak MAS hastalarında IFN- $\gamma$  ile indüklenen kemokin (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9) ve IL-18 konsantrasyonları,

MAS olmayan aktif sJIA'lı hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (110). MIS-C hastalarında tip II IFN sinyali (IFN- $\gamma$ , CXCL9 ve CXCL10), makrofaj aktivasyonu (IL-6, sTNFRI, IL-10, sCD25, IL-17, TNF- $\alpha$ , sCD163, CCL2 CCL3, CCL4, ferritin ve IL-15) ve nötrofil aktivasyonunu (MPO ve laktoferrin) işaret eden pek çok biyobelirteç düzeyinde anlamlı artışlar saptanmıştır (53). MIS-C'de MAS ile benzer şekilde CXCL9 ve IL-18 düzeyleri yükselmiş bulunmasına rağmen konsantrasyonların MAS veya sekonder hemofagositik lenfhistiyositozis (HLH) hastalarına göre önemli ölçüde daha düşük olarak saptanmıştır (111). Bir başka çalışmada 2016 yılında Ravelli ve ark. (112) tarafından önerilen aktif sJIA/MAS sınıflama kriterleri MIS-C hastalarına uyarlanmış ve hastaların %42'sinin kriterlerin tamamını karşıladığı gösterilmiştir. MAS kriterlerini karşılayan bu hasta grubunda CXCL9 konsantrasyonları, MAS kriterlerini karşılamayan MIS-C'li hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (102). CRP, ESH, ALT ve AST gibi akut enflamatuvar belirteçler MIS-C ve MAS hastaları arasında benzer bulunmakla birlikte MIS-C hastalarında ferritin düzeyi MAS hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (102).

Sitokin fırtınası için genel tedavi stratejisi, kritik organ fonksiyonlarını sürdürmeye yönelik destek tedavileri, altta yatan hastalığın kontrolü, tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması ve aktive olmuş bağışıklık sistemine ikincil hasarı sınırlamak için immün modülasyon ve immünsüpresyonu içermektedir (104). Günümüzde MAS tedavisinde IL-1 reseptör anatagonisti anakinra birinci basamak tedavi haline gelmiştir (113). Biyolojik ajanlar öncesi yaygın olarak kullanılan glukokortikoidler, İVİG ve siklosporin tedavileri tek başına veya biyolojik ajanlara ek olarak hâlen kullanılmaktadır (114). MIS-C tedavisinde ise glukokortikoidler ve İVİG MAS ile komplike olmayan hastalarda birinci basamak tedavide önerilmekte olup refrakter hastalarda yüksek doz steroid, anakinra ve infliksimab tedavi seçenekleri arasında belirtilmektedir (91).

Makrofaj aktivasyon sendromu hastalarında anakinra tedavisini takiben steroid tedavisinin ortalama on (4-13) haftaya kadar devam edildiği bildirilmiştir (12). MIS-C hastalarında ise steroid kullanım süreleri MAS hastalarına göre çok daha kısa olup, steroid ve İVİG ile kombine tedavi edilenler ve steroid monoterapisi ile tedavi edilen

hastalarda ortanca steroid kullanım süresi sırasıyla on ve beş gün olarak raporlanmıştır (115).

Sitokin fırtınası sendromu çatı tanısı altında yer alan MAS ve MIS-C’de tedavi yaklaşımları benzer olmakla birlikte ailesel HLH ile sonuçlanan perforin sitolitik yolağındaki hipomorfik varyantlar ve aktive edici inflamazom mutasyonlarında tekrarlayan MAS atakları görülebilmektedir (116). MIS-C hastalarında ise literatürde 17 yaşında bir hastada steroid tedavisi azaltılırken döküntü ve ateş yakınması gelişmiş, şoka ilerleyen bir seyir göstermiş ve *rebound* olarak değerlendirilmiştir (117).

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) çok sayıda organ sistemini etkileyebilen, alevlenme eğilimi ile karakterize, değişken şiddette ve seyrinde kronik sistemik otoimmün bir hastalık olup hastaların uygun şekilde takip ve tedavisi hastalık ilişkili komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (118). SLE ilişkili MAS nadir olup insidansının yaklaşık %0,9-4,6 olduğu tahmin edilmektedir (14). İlk başvurusu MAS kliniği ile olan SLE hastaları bildirilmiştir (14, 119).

Tüm bu nedenlerle hastaların uygun tedavi ve takibi için SFS’nin bir dışlama tanısı değil, enfeksiyonlardan romatizmal hastalıklara ve hematolojik malignitelere kadar çeşitli enflamatuvar hastalıklar ile ilişkili olabilen bir durum olduğunu kabul etmek ve altta yatan hastalığın tanısını koymak önemlidir (7).

### ***Viral enfeksiyonlar***

Artan aşılama oranları ve doğal enfeksiyon sıklığı ile birlikte SARS-CoV-2 seropozitivitesindeki artış nedeni ile MIS-C’ye benzer şekilde cilt ve mukozal tutulum ile farklı organ sistemlerini tutabilen enfeksiyöz nedenlerin dışlanması daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle özellikle genel durumu orta ve ağır olan hastalarda solunum yolu sürüntü örneklerinden mevsimsel solunum yolu enfeksiyonlarının viral etkenlerine yönelik PCR testleri, boğaz kültürü, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları açısından seroloji ve PCR testleri ile enterovirüs ile adenovirüslere yönelik PCR testlerinin yapılması önerilmektedir (85). Alınan örneklerde diğer solunum yolu patojenlerinin tespit edilmesinin tanıyı dışlamayacağı akılda tutulmalı, sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir.

### ***Sepsis***

Sepsisin çocuk hastalarda dirençli ateş, çoklu organ tutulumu ve şok ile birlikte ağır MIS-C vakalarına benzer bir kliniğe neden olabileceği bilinmektedir (120). Bu nedenle özellikle orta ve ağır kliniği olan hastalardan kan kültürü, idrar kültürü, gaita kültürü gibi uygun mikrobiyolojik örneklerin alınması önemlidir.

### ***Ağır COVID-19***

Akut ağır COVID-19 ve MIS-C benzer klinik özellikler göstermektedir. Ancak farklı organ sistem tutulumları başta olmak üzere ayırt edici birtakım noktalar mevcuttur. MIS-C hastalarının çoğu daha önce sağlıklı olan çocuklar iken akut ağır COVID-19 hastalarının büyük bölümünde altta yatan bir komorbidite mevcuttur (100, 121). Mukokutanöz bulgular MIS-C’de sıklıkla rapor edilen bulgular arasında olup, akut ağır COVID-19 olgularında nadiren görülmektedir (100). Benzer şekilde gastrointestinal sistem belirtileri de MIS-C’de daha yaygındır (100). Solunum sistemi yakınmaları MIS-C olgularında nadiren görülebilmekle birlikte özellikle akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), pnömoni gibi şiddetli pulmoner tutulum akut ağır COVID-19 için karakteristiktir (122). Miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve şok MIS-C’de daha yaygın olarak görülmektedir (100). Ek olarak, SARS-CoV-2 antikor seviyelerinin MIS-C hastalarında akut COVID-19 hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (123).

### ***Toksik şok sendromu***

Stafilokokal veya streptokokal TSS da ayırıcı tanılar arasında yer almakta olup, tanı için gerekli mikrobiyolojik örneklerin alınması gerekmektedir. MIS-C, KH ve TSS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada TSS hastalarında MIS-C hastalarına göre daha az nefes darlığı, plevral efüzyon ve konjonktival injeksiyon; daha fazla döküntü ve akut böbrek hasarı görüldüğü raporlanmıştır (13).

### 2.2.8. Tedavi

Farklı tedavi yaklaşımlarını değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara dayanan bir tedavi protokolü olmamakla birlikte MIS-C hastalarında tedavinin hedefleri, şok gibi yaşamı tehdit eden belirtileri olan hastaları stabilize etmek, koroner arter anevrizmaları, miyokardiyal fibrozis ve skar ile kalıcı kardiyak iletim bozukluklarını içeren uzun vadeli sekelleri önlemektir (91).

Hastalarda çok sayıda organ sistemi tutulumu olması, önemli bir kısmında miyokardiyal disfonksiyon ve şok gelişmesi, ayırıcı tanısında çok sayıda enfeksiyöz ve romatolojik hastalık bulunması nedeni ile hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Enfeksiyon hastalıkları, romatoloji, kardiyoloji, hematoloji, nöroloji, yoğun bakım ve acil tıp uzmanları tanı ve tedavi sürecini birlikte yönetmelidir.

İlk MIS-C olgularının yayınlandığı dönemlerden bugüne İVİG ve glukokortikoidler en sık kullanılan immün modülatör tedaviler olmuştur (4, 95, 124). MIS-C ile pek çok yönden benzerliği olan KH ve akut miyokarditteki kullanımları bunda etkili olmuştur. İVİG'in 2 g/kg dozunda KH'de koroner arter anevrizmalarını önlediği gösterilmiştir (101). Şiddetli KH olgularında ise İVİG tedavisine eklenen prednizolon tedavisinin koroner arter anevrizması riskini azalttığı bildirilmiştir (125). Akut miyokarditte İVİG tedavisinin antiviral, antienflamatuvar ve immün modülatör etki ile birlikte faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (101, 126).

Glukokortikoidlerin MIS-C tedavisinde İVİG tedavisine ek olarak kullanımının olumlu sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda karşılaştırmalı kohort çalışması yayınlanmıştır (127-129). Kombine tedavinin tedavi başarısızlığı riskini azalttığı, yoğun bakım yatış süresini azalttığı, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (129). Bir başka çalışmada ise İVİG ve glukokortikoid tedavisinin erken başlanmasıyla yoğun bakım gereksinimi ve hastanede kalış süresini azalttığı bildirilmiştir (130). İVİG tedavide sıklıkla kullanılan ajan olmakla birlikte özellikle düşük gelirli ülkelerde yüksek tedavi maliyeti önemli bir sorundur. Bu nedenle glukokortikoidlerin MIS-C hastalarında tek başına kullanımın olası sonuçları ilgi konusu olmuştur. Özellikle hafif seyirli hastalarda tek başına glukokortikoid tedavisinin kombine tedavi ile benzer sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (115). “*The larger Overcoming COVID-19*” ve “*Best Available Treatment Study (BATS)*”

konsorsiyumu tarafından, MIS-C tedavisinde farklı tedavi seçeneklerinin etkinliğine odaklanılmış olup, ikinci gündeki birincil sonlanma noktasında tek başına glukokortikoid tedavisinin, tek başına İVİG tedavisine benzer sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (128). Yine de, ACR, tek başına glukokortikoid tedavisinin koroner arter anevrizması üzerine uzun dönem sonuçlarını gösteren yeterince çalışma olmaması nedeniyle birinci basamak tedavide İVİG ve glukokortikoidlerle kombine tedavi önermektedir (91). Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada Samuel Channon-Wells ve ark. (131) BATS kohortunun daha ileri analiz sonuçlarını paylaşmış olup sadece glukokortikoid tedavi alan hastalar ve glukokortikoid ve İVİG ile kombine tedavi alan hastalarda koroner arter anevrizmalarının ortaya çıkması ve düzelmesi de dâhil olmak üzere iyileşme oranlarının benzer olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca, glukokortikoidlerle başlangıç tedavisinin tek başına İVİG ve kombine tedaviye güvenli bir alternatif olduğu, pek çok ülke için maliyet ve temin edilebilirlik nedeniyle diğer tedavilere göre avantajlı olduğu vurgulanmıştır.

Anakinra (rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti) pediatrik hiperenflamatuvar sendromların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (132). Tedaviye dirençli refrakter KH olgularında da anakinra tedavisinin etkinliğini gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur (133, 134). MIS-C de benzer şekilde hiperenflamasyon ile karakterizedir ve hastalığın tanımlandığı ilk dönemlerden itibaren anakinra tedavisi kullanılan olgular bildirilmiştir (95, 135). Yakın dönemde anakinra tedavisinin etkinliğine yönelik daha büyük vaka serileri yayınlanmış olup özellikle refrakter hastalarda anakinra tedavisinin olumlu sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (136, 137). Biyolojik ajanların MIS-C tedavisindeki etkinliğinin değerlendirildiği, İVİG ve kortikosteroid ile tedavi edilen 28 hasta ve İVİG, kortikosteroid ve büyük bölümü anakinra olmak üzere bir biyolojik ajan (49 hastada sadece anakinra, bir hastada sadece tosilizumab, bir hastada anakinra ve tosilizumab) ile tedavi edilen 51 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada biyolojik ajan alan hasta grubunda daha düşük trombosit ve lenfosit sayısı, albümin düzeyi; daha yüksek D-dimer, CRP, ferritin ve troponin düzeyi saptanmış; ancak her iki grupta sekonder sonuçlar olarak tanımlanan ikinci basamak tedavi, yüksek CRP düzeyi (>20 mg/dL) ile persistan ateş açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir (138). Araştırmacılar tarafından her iki hasta grubunda klinik özellikler açısından belirgin farklılık saptanmadığı ancak düşük albümin düzeyi, lenfosit ve

trombosit sayısı ile yüksek D-dimer, ferritin ve CRP düzeylerinin hastalığın erken fazında agresif tedavi kararında etkili olabileceği vurgulanmıştır (138). Anakinraya benzer şekilde infliksimab da refrakter KH olgularında kullanılmış olup olumlu sonuçlar raporlanmıştır (139). Ağır MIS-C olgularında da infliksimab tedavisinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (140, 141).

*American College of Rheumatology* tarafından hastaneye yatırılan tüm MIS-C hastalarına başlangıç tedavisi olarak 2 g/kg İVİG ve 1-2 mg/kg metilprednizolon tedavisinin intravenöz (iv) olarak verilmesi önerilmektedir (91). İVİG dozunun ideal vücut ağırlığına göre hesaplanması ve tek seferde 100 g dozunun aşılması önerilmiştir. İVİG tedavisi öncesi hastanın kardiyak fonksiyonları ve sıvı durumunun dikkatle değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmış olup gerek görülmesi halinde 1 g/kg dozunda 2 günde bir uygulanması önerilmiştir. Metilprednizolon yerine eşdeğer dozda farklı steroid preparatlarının kullanılabileceği, hafif olgularda veya steroid tedavisi için kontrendikasyonu olan hastalarda tek başına İVİG tedavisinin birinci basamak tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak bu hastaların yakın gözlemi ve kötüleşme gözlenmesi halinde ikinci basamak tedavilere geçilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Refrakter hastalık, persistan ateş ve/veya devam eden belirgin son (*end*) organ tutulumu olarak tanımlanmıştır. Refrakter hastalık durumunda 10-30 mg/kg/gün olacak şekilde yüksek doz steroid, yüksek doz anakinra ( $>4$  mg/kg/gün) veya MAS özellikleri göstermeyen hastalarda infliksimab tedavisi önerilmiştir (91).

Hastaların önemli bir kısmı da şok tablosu ile başvurabilmekte olup temel olarak miyokardiyal tutulum ve vazopleji patofizyolojide suçlanmaktadır (142). Şok ile başvuran hastalar da standart protokollere göre tedavi edilmelidir. Ek olarak epinefrin ve norepinefrin sıvıya dirençli şok tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Epinefrin sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda öncelikle tercih edilmelidir. Ağır olgularda milrinon da tedaviye eklenebilir.

### 2.3. Hemofagositik Lenfohistiyositoz

#### 2.3.1. Hemofagositik Lenfohistiyositozun Tarihçesi ve Tanımı

Hemofagositik lenfohistiyositoz, sitokin aracılı doku hasarı, sitotoksik lenfositlerin ve makrofajların kontrolsüz aktivasyonu ile karakterize, multiorgan disfonksiyonu ile sonuçlanan nadir görülen, yaşamı tehdit eden immünolojik bir sendromdur (143). Hastalık ilk defa 1939'da Scott ve Robb-Smith tarafından eritrofagositoz bulguları nedeniyle "histiyositik medüller retiküloz" olarak tanımlanmıştır (144). Bugün primer veya ailesel HLH (*familial* HLH, F-HLH) olarak bildiğimiz hastalığı işaret eden ilk olgular, 1952 yılında Farquhar ve Claireaux tarafından bildirilmiş olup raporda dokuz haftalıkken ateş ve hepatosplenomegali gelişen iki kardeş tanımlanmıştır (145). Takip eden yıllarda, benzer fenotiplere sahip ailesel çocuk kümelerinin yanı sıra şiddetli enfeksiyon, romatolojik hastalıklar veya malignite zemininde benzer bir sendromu işaret eden sporadik vakalar yayınlanmıştır (146-148).

Histiyosit Derneği tarafından 1991 yılında ateş, splenomegali, sitopeniler, trigliseritlerde artış/fibrinojende azalma ve hemofagositozu içeren tanısal kriterler önerilmiştir (149). Ek olarak, hastalarda uzun dönem mortalitenin çok yüksek olması nedeni ile aynı dernek tarafından 1994 yılında uluslararası bir tedavi protokolü oluşturulmuş ve deksametazon, etoposid, siklosporin A ve seçilmiş hastalarda intratekal metotreksatı içeren bir tedavi protokolü önerilmiştir (150).

#### 2.3.2. Sınıflandırma

Hemofagositik lenfohistiyositozis genellikle immün yanıtı etkileyen altta yatan predispozan bir genetik defektin varlığında ortaya çıkan primer veya ailesel HLH ve altta yatan predispozan bir defektin yokluğunda, tipik olarak enfeksiyon, malignite veya otoimmün bir hastalık zemininde ortaya çıkan sekonder HLH olarak sınıflandırılır (8).

Geleneksel sınıflamanın birtakım sorunlara nedeni olduğu gerekçesi ile Kuzey Amerika Histiyositoz Konsorsiyumu (*North American Consortium for Histiocytosis*; NACHO) 2019 yılında yeni bir sınıflandırma önermiştir. Konsorsiyum tarafından klasik sınıflandırmanın hastanın karmaşık genetik nedenselliğini çok basite indirgediği

vurgulanmıştır (151). Ek olarak, bu sınıflandırmada ailesel olmayan tüm olguların farklı patofizyoloji ve tedavi yaklaşımları gerekliliğine rağmen tek bir çatı altında toplanmasının uygunsuz tedavi yaklaşımlarına neden olabileceği belirtilmiştir (151). NACHO tarafından önerilen sınıflamada enfeksiyonların ailesel veya ailesel olmayan tüm HLH hastalarında (tedavi ilişkili HLH hariç) bir tetikleyici olabileceği ve bu nedenle ayrı bir kategori olarak değerlendirilemeyeceği öne sürülmüştür (151). Bu sınıflandırmaya göre bariz genetik etiyoloji saptanan hastalar F-HLH altında değerlendirilirken malignite (M-HLH) ve romatolojik hastalıklarla (R-HLH) ilişkili HLH alt grupları önerilmiştir. Primer veya sekonder immün yetmezliği olan hastalar (IC [*immune compromise*]-HLH) ve bağışıklık sistemini aktive edici tedavilerle (Kimerik Antijen Reseptörü [*Chimeric Antigen Receptor*, CAR] T hücre tedavisi gibi) ilişkili olgular için de ayrı bir gruplama (Rx-HLH) yapılmıştır. Bunun dışındaki tüm HLH hastalığı olgularının HLH-NOS (*not otherwise specified*) grubu içerisinde değerlendirilmesi önerilmiştir (151).

### **Primer HLH**

Primer HLH'li çocukların çoğunda, homozigot veya bileşik heterozigot olarak Mendelyan tarzda kalıtılan tanımlanabilir genetik kusurlar vardır. Bu genlerin neredeyse tamamı sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinin normal işlevi için gerekli kritik proteinleri ortadan kaldıran *null* mutasyonlardır (8).

Lenfosit sitotoksitesindeki doğuştan gelen kusurlar, F-HLH hastalarında enfeksiyon kontrolünde yetersizlik ve immün disregülasyona neden olmaktadır (143). Uluslararası İmmünoloji Toplulukları Birliğinin (*The International Union of Immunological Societies*; IUIS) Primer İmmün Yetmezlik Uzman Komitesi tarafından oluşturulan primer immün yetmezliklerin güncellenmiş sınıflandırmasına göre, F-HLH sendromları immün disregülasyon hastalıkları başlığı altında sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada hipopigmentasyonun varlığı veya yokluğuna göre F-HLH iki gruba ayrılmıştır (152). Hipopigmentasyon izlemeyen grupta granül aracılı sitotoksik yolakta hedef hücrede por oluşumunda sorumlu olan perforin proteinini kodlayan *PRF1* mutasyonunun izlendiği F-HLH tip 2, vezikül hazırlamada görevli Munc13-4 proteinini kodlayan *UND13D* mutasyonunun görüldüğü F-HLH tip 3 ile vezikül füzyonunda görevli olan Syntaxin11 ve Munc18-2 proteinlerini kodlayan genlerdeki (sırasıyla *STX11* ve *STXBP2*) mutasyonlarla ilişkili F-HLH tip 4 ve tip 5 yer almaktadır

(152). Ayrıca ilişkili protein mutasyonunun henüz tespit edilmediği 9q21.3-q22 gen lokusu ile ilişkili F-HLH tip 1 de bu başlık altında değerlendirilmektedir (153). Hipopigmentasyonun izlendiği grupta ise nötrofil disfonksiyonu, tekrarlayan enfeksiyonlar ve HLH ile karakterize primer immün yetmezlik sendromları olan Griscelli sendromu tip 2, Chediak Higashi sendromu, Hermansky Pudlak sendromu tip 2 yer almaktadır (152). Hermansky Pudlak 2 ile Chediak Higashi sendromunda sitotoksik granüllerin taşınmasında, Griscelli sendromu tip 2’de ise granül füzyonunda kusur vardır (153).

Primer HLH başlığı altında değerlendirilen bir diğer grup ise EBV ile indüklenen lenfoproliferatif sendromlardır (8). Hemofagositik lenfohistiositozun en sık tanımlanan enfeksiyöz tetikleyicisi EBV’dir. Primer EBV enfeksiyonunun neden olduğu HLH genellikle F-HLH ve primer immün yetmezlik zemininde ortaya çıkar. EBV ilişkili HLH'deki ortak sürecin B hücrelerindeki viral replikasyonun kontrol edilememesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu durum en açık şekilde, şiddetli primer EBV enfeksiyonuna karşı genetik duyarlılığı olan çocuk ve ergenlerde ortaya çıkan HLH ile gösterilmiştir. X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom tip 1 veya 2 (XLP1 ve XLP2) olan çocuklarda sıklıkla primer EBV enfeksiyonu ile HLH gelişmektedir (154). XLP1’de bu durumun CD8<sup>+</sup> T hücreleri ve doğal öldürücü (*natural killer*, NK) hücrelerinin EBV ile enfekte B hücrelerini öldürmedeki yetersizliği, XLP2’de ise EBV ile enfekte B hücrelerinin sitolize dirençli olması ile ilişkilendirilmiştir (154). EBV ilişkili HLH’ye bir diğer genetik yatkınlığın EBV spesifik T hücre klonlarının proliferasyonundaki bozukluk olduğu bildirilmiştir (155). IL-2 ile indüklenebilir T hücre kinaz eksikliği, CD27 eksikliği ve magnezyum transport defekti ile birlikte görülen X’e bağlı immün yetmezlik (XMEN) sendromunda bu durumun EBV ilişkili HLH’ye neden olduğu gösterilmiştir (155). Bütün bu durumlarda kontrolsüz viral replikasyon ve T hücrelerinin sürekli antijenik uyarımının HLH’ye yol açan mekanizma olduğu öne sürülmüştür (154-156).

Son yıllarda ise Munc13-4 ile etkileşime giren bir protein olan RhoG’yi kodlayan *RHOG*’nin biallelik mutasyonları ile bir Rho GTPazı olan Cdc42’yi kodlayan *CDC42*’nin heterozigot mutasyonlarının HLH ile ilişkisi gösterilmiştir (157, 158). *RHOG*’nin biallelik mutasyonlarının sitoskeletal morfolojiyi ve immün sinapsın oluşumunu bozarak lenfosit sitotoksitesinde kusurlara yol açtığı, *CDC42*’nin

heterozigot mutasyonlarının ise lenfosit proliferasyonu, migrasyonu ve aktin bazlı yapıların oluşumunda kusurlara yol açtığı tespit edilmiştir (157, 158). Primer HLH'lerin sınıflandırılması Tablo 2.4.'te özetlenmiştir (143).



**Tablo 2.4.** Primer hemofagositik lenfohistiyozyozların sınıflandırılması (143)

| HLH tipi                                        | Gen lokalizasyonu | Gen           | Protein                 | Fonksiyon                                              | Belirgin klinik bulgular                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F-HLH 1                                         | 9q21.3-2          | ?             | -                       | -                                                      | Şiddetli klinik belirtilerle erken başlangıç                                                                             |
| F-HLH 2                                         | 10q21-22          | <i>PRF1</i>   | Perforin                | Por oluşumu                                            | Genellikle erken başlangıçlı, şiddetli klinik belirtiler                                                                 |
| F-HLH 3                                         | 17q25             | <i>UNC13D</i> | Munc13-4                | Vezikül hazırlama                                      | Genellikle erken başlangıçlı, şiddetli klinik belirtiler<br>Merkezi sinir sistem belirtilerinin görülme sıklığında artış |
| F-HLH 4                                         | 6q24              | <i>STX11</i>  | Syntaxin 11             | Vezikül füzyonu                                        | Genellikle hafif rekürren HLH                                                                                            |
| F-HLH 5                                         | 19q13             | <i>STXBP2</i> | Munc18-2                | Vezikül füzyonu                                        | Kolit ve hipogamaglobulinemi                                                                                             |
| Primer immün yetmezlik sendromları              |                   |               |                         |                                                        |                                                                                                                          |
| Griscelli sendromu tip 2                        | 15q21             | <i>RAB27A</i> | Rab27a                  | Vezikül kenetlenmesi                                   | Parsiyel albinizm<br>Gümüş grisi saçlar                                                                                  |
| Chediak Higashi sendromu                        | 1q42-43           | <i>LYST</i>   | Lyst                    | Vezikül trafiği                                        | Parsiyel albinizm<br>Kan yaymasındaki lökositlerde dev lizozomlar<br>Primer nörolojik hastalık                           |
| Hermansky Pudlak sendromu tip 2                 | 5q14.1            | <i>AP3B1</i>  | AP3B1                   | Vezikül trafiği                                        | Parsiyel albinizm<br>Karakteristik göz bulguları<br>Artmış kanama<br>Nötropeni                                           |
| EBV ile indüklenen lenfoproliferatif sendromlar |                   |               |                         |                                                        |                                                                                                                          |
| XLP1                                            | Xq25              | <i>SH2D1A</i> | SAP                     | T, NK ve NKT hücrelerinde sinyalizasyon                | Hipogamaglobulinemi<br>Lenfoma                                                                                           |
| XLP2                                            | Xq25              | <i>BIRC4</i>  | XIAP                    | NF-kB'yi içeren sinyal yolları                         | Kolit                                                                                                                    |
| ITK-eksikliği                                   | 5q34              | <i>ITK</i>    | ITK                     | T-hücresinde sinyalizasyon                             | Hodgkin lenfoma                                                                                                          |
| CD27 eksikliği                                  | 12p13             | <i>CD27</i>   | CD27                    | Lenfosit ko-stimülatör molekülü                        | Kombine immün yetmezlik                                                                                                  |
| XMEN sendromu                                   |                   | <i>MAGT1</i>  | Magnezyum transporter 1 | T-hücresi reseptörü aracılığıyla T-hücresi aktivasyonu | Kombine immün yetmezlik<br>Lenfoma                                                                                       |

EBV: Epstein-Barr virüsü; HLH: Hemofagositik lenfohistiyozyoz; NF-kB: Nükleer Faktör kappa B; NK: Doğal öldürücü hücreler; NKT: Doğal öldürücü T hücreler; IL2: İnterlökin 2; ITK: IL2 ile indüklenebilir T hücresi kinaz; XLP: X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom; XMEN: Magnezyum transport defekti ile birlikte görülen X'e bağlı immün yetmezlik

### ***Sekonder HLH***

Halen yaygın olarak HLH'nin tarihsel sınıflandırmasına göre sekonder HLH, ağır enfeksiyonlarda immün sistemin aşırı aktivasyonu sonucu, romatolojik hastalıklar zemininde, malignitelerin tanı anında veya seyri sırasında ortaya çıkabilen hiperenflamasyonla karakterize durumlar olarak tanımlanmıştır (159).

Enfeksiyonlar hem primer hem de sekonder HLH'de yaygın tetikleyiciler olup HLH düşünülen hastalarda enfeksiyon varlığının primer HLH tanısını dışlamayacağı vurgulanmıştır (150). Viral etkenlerle primer enfeksiyon veya viral reaktivasyon, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bir konakta HLH için bilinen bir tetikleyicidir. Herpesviridae ailesinden DNA virüsleri en sık görülen viral ajanlardır (154). Bu grubun bir üyesi olan EBV, HLH hastalarında en yaygın enfeksiyöz tetikleyici olup EBV ile enfekte T lenfositlerin çoğalması ve hiperaktivasyonu yoluyla hastalığa neden olmaktadır (160). HLH'yi tetiklediği bildirilen diğer insan herpesvirüsleri arasında sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs 1 ve 2, varisella-zoster virüsü, roseolovirüs ve Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs bulunmaktadır (8). Daha nadir olmakla birlikte çok sayıda başka DNA ve RNA virüsünün de HLH'yi tetiklediği bildirilmiştir (161). Özellikle, Dengue virüsü, Ebola virüsü ve Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü dâhil olmak üzere viral hemorajik ateş sendromlarının çok sayıda etiyolojik ajanı HLH ile ilişkilendirilmiştir (8). Viral hemorajik ateş sendromları ve HLH arasındaki klinik belirtilerdeki önemli örtüşme nedeniyle, bu virüslere bağlı viral hemorajik ateş sendromlarının klinik belirtilerinin aslında reaktif bir HLH'yi temsil edebileceği öne sürülmüştür (162). İnfluenza ve enterovirüsler dâhil olmak üzere RNA virüsleri sekonder HLH'ye neden olabilmektedir (161). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda fırsatçı enfeksiyonların HLH'ye neden olabildiği bildirilmiştir (163).

Yetişkin HLH vakalarının %10'unda bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmiş olup bunların yaklaşık yarısı tüberküloza bağlıdır (163). Sekonder HLH'ye neden olan tüberküloz enfeksiyonlarının %80'den fazlası ekstrapulmoner tüberküloz olup bu hastalarda %50'ye yakın mortalite bildirilmiştir (11). Daha nadir olarak *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Staphylococcus*, *Ehrlichia* ve *Mycoplasma* ile enfeksiyonların seyri sırasında sekonder HLH ortaya çıkabileceği raporlanmıştır (161, 164, 165).

Daha sporadik olarak mantarlar, çoğunlukla HIV hastaları, primer immün yetmezlik veya post-transplant hastalar dâhil olmak üzere immün sistemi baskılanmış bireylerde HLH ataklarına neden olabilir (161). HLH ile ilişkili en yaygın fungal patojen bir endemik dimorfik mantar olan Histoplasma iken en sık görülen paraziter nedenler arasında Plasmodium, Leishmania ve Babesia yer almaktadır (8).

Yetişkinlerde HLH gelişiminde en sık rastlanan tetikleyiciler malignitelerdir ve vakaların yaklaşık %45'ini kapsamaktadır. Çocuklarda ise HLH'nin ortaya çıkmasında maligniteler daha az yaygın bir etyolojik faktör olup, vakaların yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır (166). Bu hastalarda HLH gelişiminde neoplastik hücrelerin immün aktivasyonu ve inhibitör immün fonksiyonun hastalık ya da tedaviye bağlı kemik iliği disfonksiyonu nedeniyle kaybının etkili olduğu düşünülmektedir (167). Hematolojik maligniteler solid tümörlerden çok daha yaygın tetikleyiciler olup hem lenfoid ve miyeloid neoplazmlar HLH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Lenfomalar, özellikle de T-hücreli ve NK hücreli lenfomalar olmak üzere yetişkinlerde M-HLH'nin başlıca nedenleridir (168). Çocuklarda da benzer şekilde hematolojik maligniteler vakaların çoğunu oluşturmakta iken rabdomyosarkom, nöroblastom ve Langerhans hücreli histiyositoz ilişkili M-HLH olguları bildirilmiştir (169). Malignitelerde hastaların ilk başvuruları M-HLH kliniği ile olabilmektedir. M-HLH'li 29 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 17'si (%81) M-HLH ile başvurularında malignite tanısı alırken 4 hasta (%14) malignite tanısından 42-153 gün önce HLH tanısı almıştır. Sekiz hasta ise kemoterapi tedavileri sırasında HLH tanısı almıştır (170). M-HLH tanısı alan 27 çocuk hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada hastaların yaklaşık yarısında EBV pozitif saptanmış ve bu grupta, EBV negatif hastalara kıyasla kemik iliğinde daha fazla hemofagositoz gözlemlenmiştir (171).

Makrofaj aktivasyon sendromu romatizmal hastalıklar zemininde gelişen sekonder HLH'yi ifade etmekte olup, bu terim ilk defa 1985 yılında akut başlangıçlı ensefalopati, koagülopati ve hepatit gelişen yedi JIA hastasını tanımlamak için kullanılmıştır (147). En sık sJIA, erişkin başlangıçlı Still hastalığı, SLE ve Kawasaki hastalığı olan hastalarda görülmekle birlikte çok sayıda romatolojik duruma ikincil MAS olguları bildirilmiştir (113). Klinik olarak aşık HLH, sJIA hastalarının %10'unda gelişirken, %50'sinde subklinik HLH bulguları görülebileceği belirtilmiştir

(161). Biyolojik ajanlar öncesi dönemde MAS %20'ye varan mortalitesi ile sJIA'nın korkulan bir komplikasyonu iken günümüzde anakinra tedavisi ile hastaların yaklaşık %95'inde remisyon sağlanmaktadır (12, 172). MAS en sık sJIA ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı ile ilişkilendirilmiş olmakta birlikte, çocukluk çağı başlangıçlı SLE tanılı 403 hastanın incelendiği retrospektif bir analizde sJIA ile benzer şekilde hastaların yaklaşık %10'unda MAS bildirilmiştir (173). Toplam 34 hastaya (28 sJIA, 6 SLE) ait 37 MAS atağının incelendiği bir çalışmada sJIA hastalarının %53,6'sı ve SLE hastalarının %16,7'sinde hastalık başlangıcında MAS tespit edilmiştir (174). SLE ve sJIA hastalarına göre daha nadir (%1-2) olmakla birlikte KH ilişkili MAS olguları tanımlanmıştır (175). Ancak KH hastalarının bir kısmında subklinik MAS olabileceği ve klinik pratikte hastaların bir kısmının tanınmıyor olabileceği belirtilmiştir (176). Hiper IgD sendromu, ailevi Akdeniz ateşi, TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom ve kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar gibi otoenflamatuvar hastalıklarla ilişkili MAS olguları bildirilmiştir (113). Ayrıca dermatomiyozit, sarkoidoz, sistemik skleroz, poliarteritis nodosa (PAN) ve enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili nadir MAS olguları raporlanmıştır (161).

### 2.3.3. Epidemiyoloji

Hemofagositik lenfhistiyositoz her yaşta hastada görülebilen nadir ancak muhtemelen yeterince tanınmayan bir hastalık olup, üçüncü basamak pediatri hastanelerine başvuran her 3000 hastadan birinin HLH olabileceği tahmin edilmektedir (177). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde yüksek mortalite ile ilişkilidir. Çocuklarda her iki cinsiyette benzer oranlarda görülmekle birlikte erişkin hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti (yaklaşık 2:1) mevcuttur (178, 179).

Bildirilen HLH vakalarının %25 kadarını, tipik olarak bir yaşı'n altındaki çocuklarda görülen F-HLH hastaları oluşturmaktadır (154). Prevalans ve insidans, akrabalık oranlarının daha yüksek olduğu popülasyonlarda artan oranlar ile birlikte coğrafi bölgeye göre değişmektedir (180). Primer HLH ile ilgili en kapsamlı veriler, 1987-2006 yılları arasındaki İsveç ulusal kayıtlarından sağlanmış olup yıllık insidansın yaklaşık milyonda 1,2 olduğu gösterilmiştir (179). Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemizde ulusal epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte hastanemizden bildirilen bir çalışmada 1998-2002 yılları arasında yatan hastalar arasında F-HLH insidansının

1/1418 olduğu raporlanmıştır (181). Türk Histiosit Çalışma Grubu tarafından bildirilen primer HLH olgularının değerlendirildiği retrospektif bir derlemede akraba evliliği öyküsü hastaların tamamında mevcut iken, %81’inde kardeş ölüm öyküsü saptanmıştır (182).

Ailesel HLH hastalarında saptanan genetik mutasyonların dağılımı farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir. Kuzey Amerikalı hastalarda beyaz ırkta *UNC13D* mutasyonu %47 ile en sık bildirilen mutasyon iken bunu %27 ile *PRF1* ve %22 ile *STXBP2* mutasyonu izlemektedir (177). Buna karşılık Hispanik ve siyahi ırkta *PRF1* mutasyonu sırası ile %71 ve %98 olarak bildirilmiştir (177). Araplarda, *PRF1* ve *UNC13D* mutasyonları sırası ile %36 ve %27 oranı ile en fazla bildirilen mutasyonlardır (177). Ülkemizde ise, Ege Üniversitesi’nde HLH tanısı almış pediatrik hastaların değerlendirildiği bir tez çalışmasında hastaların %47’sinde F-HLH mutasyonu saptanmış olup bu hastaların %37’sinde *SXT11* mutasyonu, %25’inde *PRF1* mutasyonu tespit edilmiştir (183). Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Ünitesi’nde Kasım 1994 ile Aralık 2012 tarihleri arasında primer HLH tanısı alan 57 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmasındaysa mutasyon analizi yapılan 37 hastanın 11’inde (%30) *UNC13D* mutasyonu, 10’ünde (%27) *PRF1* mutasyonu, üçünde (%8) *STX11* mutasyonu tespit edildiği, on üç (%35) hastada ise bakılan bu üç mutasyonun da negatif bulunduğu raporlanmıştır (184).

Ailesel olmayan HLH hastaları genellikle bir yaştan üzerindeki çocuk hastalarda ve erişkinlerde görülmektedir. Erişkin hastalarda enfeksiyonlar ile hematolojik maligniteler en sık tetikleyici ve yatkınlık yaratan durumlardır (10). Çocuklarda ise EBV en sık enfeksiyöz tetikleyici olup, ikinci sırada ise CMV yer almaktadır (185). Bakteriyel enfeksiyonlar sonrası da nadiren HLH gelişebilmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* en sık bakteriyel tetikleyici olup daha nadir olarak Bartonella, Brucella, Ehrlichia enfeksiyonu sonrası gelişen HLH vakaları da bildirilmiştir (151, 163).

#### 2.3.4. Patofizyoloji

Hemofagositik lenfositosis, özellikle NK hücreleri ve CD 8+ sitotoksik T hücreleri olmak üzere doğal bağışıklık sisteminin regülasyon bozukluğu ile karakterizedir (8). Sağlıklı bir kişinin, immün sisteminde NK hücreleri ve CD 8+

sitotoksik T hücreleri perforin ve granzim adı verilen iki sitolitik enzim üretmektedir (186). Bu proteinler granüller halinde paketlenmekte ve efektör hücrenin uyarılmasıyla efektör hücre ve hedef hücre arasındaki immünolojik sinapsa boşaltılmaktadır (186). Perforin hedef hücrenin membranında stabiliteyi bozan porlar oluşturarak güçlü bir serin proteaz olan granzimin hedef hücreye girişine aracılık etmekte, hedef hücreye giren granzimler ise hedef hücrede apoptozisi başlatan kaspazları aktive ederek apoptozisi tetiklemektedir (187). Hedef hücrenin apoptozisi bağışıklık sistemini harekete geçiren uyarının ortadan kaldırılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu fizyolojik süreç, immün yanıtın kontrolü için kritik öneme sahiptir. HLH hastalarında bu süreç spesifik genetik mutasyonlar veya yüksek derecede immünojenik bir uyarı (viral enfeksiyonlar, malign hücreler gibi) yoluyla bozulmaktadır (8). NK hücreleri ve CD 8+ sitotoksik T hücreleri ile hedef hücre arasındaki etkisiz etkileşim kısır bir enflamasyon döngüsüne yol açmaktadır. Giderek daha fazla sitotoksik hücrenin olaya dâhil olması sitokin salınımında kontrolsüz bir artışa neden olmaktadır. Aktive olmuş immün hücreler tarafından salınan proenflamatuvar sitokinler, hemofagositoz, doku hasarı, organ yetmezliği ve sendromun diğer enflamatuvar belirtileri ile sonuçlanan yüksek düzeyde makrofaj aktivasyonuna neden olur (8).

Sekonder HLH, altta yatan iyi tanımlanmış bir genetik tetikleyicinin yokluğunda malign, enfeksiyöz veya otoimmün bir uyarıdan da kaynaklanabilmektedir (154). Sekonder HLH hastalarında F-HLH hastalarına kıyasla farklı T lenfosit aktivasyon ve farklılaşma paternleri gözlenmiş olup bu da bu iki oluşumun patogenezinde altta yatan olası farklılıkları göstermektedir (188).

Hemofagositik lenfositosis ile sonuçlanan lenfomalarda malign hücrelerin, sendromun tetikleyicisi olarak sitotoksik T lenfositlerin ve NK hücrelerinin aktivasyonu için ilk ve kalıcı uyarıyı sağlayan proenflamatuvar sitokinleri ürettiği gösterilmiştir (8). Çocukluk çağı anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarında perforin gen mutasyonlarının sıklığında artış saptanmıştır (189).

Epstein-Barr virüsü hem primer hem de sekonder HLH için en yaygın enfeksiyöz tetikleyicidir (8). Normalde B lenfositleri enfekte eden EBV'nin CD8+ sitotoksik T lenfositleri enfekte ederek, enfekte T lenfositlerin kontrolsüz

aktivasyonunu ve anormal aktivitesi ile EBV ile ilişkili HLH'ye neden olabildiği bildirilmiştir (160).

Makrofaj aktivasyon sendromu, romatolojik hastalıklar zemininde gelişen bir HLH alt tipidir (105). Perforin aracılı sitolizde işlevsel anormallikler gibi altta yatan bir immün disregülasyonun da bu hastaların bir kısmında HLH gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (113). Aynı zamanda MAS gelişen sJIA hastalarında F-HLH'ye neden olan genlerde artmış mutasyon sıklığı bildirilmiştir (154).

Sekonder HLH allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası çoğalan ve engraftman yapan hematopoetik hücrelerden yüksek düzeyde sitokin üretimine bağlı immün aktivasyonu olan hastalarda transplantasyonu takiben de görülebilmektedir (190). Ayrıca bu hastalarda immünolojik işlev bozukluğu zemininde gelişen latent virüslerin reaktivasyonu da patogeneze suçlanmaktadır (191).

Hipersitokinemi, HLH patofizyolojisini araştıran çalışmalarda nispeten erken bir dönemde tanımlanmıştır. 1989 yılında yapılan bir çalışmada, HLH hastalarında lenfoid neoplazmlarda görülen seviyelerle uyumlu şekilde *soluble* IL-2 reseptörü (sIL-2R) seviyelerinde önemli bir yükseklik tespit edilmiş ve bu durumun klinik iyileşme ile düzeldiği gösterilmiştir (192). Bu da sIL-2R'nin hastalık aktivitesi için bir belirteç olarak önerilmesini sağlamıştır. Günümüzde HLH patogenezinin merkezinde IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  dâhil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerde önemli bir artış ile karakterize sitokin fırtınasının olduğu düşünülmektedir (193). Ayrıca, IL-10 başta olmak üzere antienflamatuvar sitokinlerin, yüksek seviyeleri de HLH hastalarında gözlenmiş olup, açıkça yetersiz olmakla birlikte, bu durum hastaların T lenfositlerin, monositlerin ve makrofajların aktivasyonunu baskılamak için bir mekanizmaya sahip olduklarını düşündürmektedir (8). HLH'de artış gösteren çok sayıda sitokin arasında IFN- $\gamma$  özellikle önemlidir. Yüksek IFN- $\gamma$  seviyeleri makrofaj aktivasyonuna ve takiben diğer proenflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına neden olmaktadır (154).

### 2.3.5. Ailesel Hemofagositik Lenfhistiyositozun Moleküler Temeli

Farklı genetik sendromlar HLH ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromların temelinde farklı genetik kusurlar bulunmakla birlikte, neticede hepsi NK ve T

hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarında bozukluğa neden olarak ortak bir fenotipe ve HLH gelişimine yatkınlığa yol açmaktadır (8). İn vitro testlerle değerlendirildiğinde, sitotoksik fonksiyonda daha ciddi kusurlara sahip hastalarda, hastalığın daha erken başlangıçlı ve daha şiddetli klinik seyre sahip olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (194).

Ocak 1999'da yaşamın ilk iki ayında HLH tanısı almış Pakistan kökenli dört hasta ve ailesinden yapılan homozigosite haritalaması ile 9q21.3-22 gen lokusunun HLH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (195). Bu HLH ile ilişkilendirilen ilk gen lokusu olmuştur. Günümüzde bu gen lokusu ile ilişkili hastalık F-HLH-1 olarak sınıflandırılmış olup ilişkili protein henüz tespit edilememiştir.

İlk defa 1999 yılının sonlarına doğru perforin proteinini kodlayan *PRF1* geninde meydana gelen mutasyonun ailesel HLH'ye neden olduğu gösterildikten sonra ilerleyen yıllarda HLH'ye genetik yatkınlık yapan çok sayıda yeni mutasyon saptanmıştır (196).

Bugüne kadar saptanan, HLH ilişkili otozomal resesif genetik defektler ile granül aracılı sitotoksikite birbirleriyle bağlantılıdır (154). Bu genetik kusurlar sonucunda, hedef hücre üzerinde sitotoksik hücrelerin aracılık ettiği indüklenmiş apoptozis veya aktivasyon ile indüklenen apoptozdan (aktive olmuş T hücrelerinin intiharı) sorumlu mekanizmalar kesintiye uğramaktadır. Mutasyonu HLH'ye neden olduğu bildirilen ilk protein olan perforin, sitotoksik lenfositlerde sentezlenen ve granzim serin proteazlarıyla birlikte salgısal sitotoksik granüllerde tutulan, hedef hücrede porlar oluşturan sitolitik bir proteindir (197). Bu protein mutasyonu sonucu oluşan hastalık F-HLH-2 olarak tanımlanmıştır (152). Sitotoksik hücreler hedef hücre ile temas ettiğinde, hücre iskeleti yapısı (mikrotübül organize edici merkezi; MTOC) sitotoksik immünolojik sinapsın olduğu temas bölgesine odaklanmak üzere döndürülür (198). Sitotoksik granüller MTOC boyunca degranülasyonun gerçekleşeceği immünolojik sinapsa doğru taşınır. İmmünolojik sinaps bölgesine ulaşan perforin ve granzimler (ağırlıklı olarak granzim A ve B) hedef hücrenin ölümüne neden olan kaspaz bağımlı ve kaspaz bağımsız apoptotik yolları başlatır (187). F-HLH-2 hastalarının etnik kökeni çeşitlilik göstermekte olup, tüm kıtalardan belgelenmiş vakalar bulunmaktadır (199). F-HLH-2 için şimdiye kadar iki kodlayıcı ekzonda 70'in üzerinde farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların yarısından

fazlası yanlış anlamlı (*missense*) mutasyonlardır (200). Etnik köken ile hastalığa neden olan mutasyonlar arasında bazı ilişkiler kaydedilmiştir. En yaygın tek mutasyon *c.1122G>A (p.W374X)* olup F-HLH-2'li Türk hastaların %74'ünde raporlanmıştır (200, 201). Bir başka dikkat çekici bulgu ise, *c.1090-91delCT (p.L364fsX)* mutasyonunun Japon olmayan hastalarda hiç tanımlanmamış olmasıdır (200). *PRF1 null* mutasyonları olan hastalar tipik olarak yaşamın ilk yılında prezente olurken, *missense* mutasyonları olan veya değişken derecelerde perforin ekspresyonu olan hastalarda tanı yaşı erişkin döneme kadar gecikebilmektedir (199, 202).

Hemofagositik lenfhistiyositozdan sorumlu ikinci bir gen olan *UNC13D* mutasyonu ise, 2003 yılında tespit edilmiştir (203). *UNC13D* geni, degranülasyon sürecinde sitoplazmik membranla ilişkili diğer yapılar ile sitolitik granülün füzyonu için gerekli olan Munc13-4 proteinini kodlamaktadır (203). Bu protein sitotoksik granüllerin ekzositozunda kritik bir efektör olarak görev yapmaktadır. Munc13-4 eksikliği, efektör proteinler olan perforin ve granzimlerin hedef hücrelere verilmesini bozarak kusurlu hücrel sitotoksositeye ve F-HLH-2'ye çok benzeyen bir kliniğe neden olur (204). *UNC13D*, 32 kodlayıcı ekzon ve 4.389 baz çifti ile büyük bir gen olup bugüne kadar bu gende 50'den fazla farklı mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonlar tüm gen dizisi boyunca dağılmış olup bu durum mutasyon analizini F-HLH-2'ye göre çok daha karmaşık ve zaman alıcı hale getirmektedir (200). Toplam 322 F-HLH-3 hastalarının değerlendirildiği sistematik bir derlemede hastaların yaklaşık %60'ı erkek cinsiyet ve ortalama yaşı 6 ay olarak raporlanmış olup mortalite yaklaşık %50 olarak belirtilmiştir (205).

Homozigosite çalışmaları ile 6q24 kromozom bölgesindeki *STX11* geninde meydana gelen mutasyonların HLH ilişkili olduğu saptanmış ve bu gen ilişkili hastalık F-HLH-4 olarak sınıflandırılmıştır (206). Syntaxin 11, hedef membranlarda bulunan çözünebilir N-ethylmaleimide duyarlı faktör bağlanma protein reseptörleri (*soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptors present on target membranes*; t-SNARE) ailesinin bir üyesidir (207). SNARE proteinleri, donör ve hedef membranlar arasında hücre içi protein taşınmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Veziküllerin taşınmasındaki kenetlenme (*docking*) ve füzyon sürecinde, spesifik vezikül-SNARE ve ilişkili spesifik hedef-SNARE etkileşimi gerçekleşmektedir (200). F-HLH-4 hastalarında *STX11* mutasyonunun sitotoksik

lenfositlerde degranülasyonu bozduğu ancak IL-2 uyarımının lenfositlerdeki degranülasyonu kısmen geri kazandırdığı gösterilmiştir (208). Araştırmacılar, F-HLH şüphesi olan hastalarda NK hücre degranülasyonunun değerlendirilmesinin spesifik F-HLH alt tiplerinin teşhisini kolaylaştırabileceğini, ek olarak NK hücrelerini in vivo olarak aktive etmenin veya allojenik donör NK hücrelerinin infüzyonu yoluyla hastalarda NK hücre aktivitesini yeniden oluşturmak için uygulanan rejimlerin terapötik değeri olabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda bu durumun F-HLH-4 hastalarında daha az şiddetli hastalık seyri görülmesini açıkladığı düşünülmüştür (208). Bir başka çalışmada ise toplam 77 F-HLH-3-5 hastasının 75'inde (%97) NK hücrelerinde istirahat halinde anormal degranülasyon saptanmıştır (209). IL-2 uyarımı ile her üç genotipte degranülasyonda düzelme görülmekle birlikte, F-HLH-4-5 hastalarında düzelmenin daha sık olduğu bildirilmiştir (209).

Kromozom 19p bölgesinde yer alan, hücre içi trafiğin düzenlenmesinde ve SNARE kompleksi oluşum ve dağılımının kontrolünde rol oynayan bir protein olan Munc 18-2'yi (veya *syntaxin binding protein 2*, STXBP2) kodlayan gendeki mutasyonlar F-HLH-5'e neden olmaktadır (152). STXBP2, farklı hücre tiplerindeki çeşitli SNARE proteinleriyle etkileşim yoluyla granül ekzositoz mekanizmasına katkıda bulunmaktadır (210). STXBP2'nin lenfositlerdeki etkileşim partneri, F-HLH-4'te kusurlu protein olan syntaxin 11'dir. Tanımlanan mutasyonların çoğu, sintaksin 11 için bağlanma bölgesinde yüksek oranda korunmuş bölgeleri etkileyen homozigot yanlış anlamlı (*missense*) mutasyonlardır ve her iki proteinin de ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadır (211). STXBP2 eksikliği olan hastalardan alınan NK ve T hücrelerinin degranülasyon ve NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonu bozulmuştur (212). Hastaların çoğunluğu akraba Türk ve Suudi Arabistanlı ailelerden oluşmakla birlikte orta Avrupa'dan da hastalar bildirilmiştir. F-HLH-5 sıklığının toplam F-HLH vakalarının %10'u olduğu tahmin edilmektedir (212). Otuz yedi F-HLH-5 hastasının değerlendirildiği bir derlemede, altı hastada sensörinöral işitme kaybı, 14 hastada ağır kronik diyare, on hastada hipogamaglobulinemi saptanmıştır. İlginç olarak HLH belirtileri kontrol altına alınan hastalarda bile diyare düzelmemiş, KİT yapılan sekiz hastanın altısında transplantasyon sonrası da ciddi diyare devam etmiştir. *Missense* mutasyon saptanan hastalarda erken başlangıç, şiddetli hastalık ve kronik diyare gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlemlenirken, ekzon 15 *splice-site* mutasyonu

taşıyan hastaların daha geç başlangıç ve hafif ancak sık reaktivasyonlarla karakterize olduğu belirtilmiştir (213).



### 2.3.6. Klinik Özellikler

Hastaların erken dönemde hızla kötüleşebilmesi, çoklu organ yetmezliği ile birlikte ölümcül bir seyir gösterebilmesi nedeni ile hastalığın erken tanınması kritik öneme sahiptir. HLH tipik olarak yüksek ve uzamış ateş, organomegali, lenfadenopati, merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve koagülopati ile kendini gösterir (8). Hastaların bir kısmı hızla kötüleşen bulgularla birlikte şok benzeri bir klinik ile başvurabileceği gibi bir kısım hastada sinsi, yavaş bir seyir gösterebilir (8).

Ateş HLH'nin neredeyse evrensel bir özelliği olup genellikle bir başlangıç belirtisidir (154). Ateş genelde yüksek dereceli ve uzamış vasıfta olup yenidoğanlarda görülmeyebilir. Çoğu hastada mevcut olan splenomegaliye ek olarak HLH'li çocuklarda hepatomegali de yaygındır (214). HLH'de lenfadenopati hastaların yarısından azında görülmekte olup genellikle belirgin değildir (153). Özellikle yaygın veya çok büyük lenf nodlarının, altta yatan bir lenfomaya işaret ediyor olabileceği unutulmamalıdır. Sitopeniler hastalığın ilk evresinde mevcut olmayıp izlemde gelişebilmektedir (177). Ağır hastalıkta karaciğer hasarı ve disfonksiyonu ile ilişkili koagülopati (hemoraji, peteşi, ekimoz, purpura ve dissemine intravasküler koagülasyon [DİK]) görülebileceği gibi bu hastalarda akciğer, kalp ve böbrek tutulumu da meydana gelebilir (154). İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı ve sarılık gibi özgün olmayan gastrointestinal belirtiler yaygındır (154). Hastalarda nadiren gastrointestinal kanama ve pankreatit görülebilir (215, 216). Kardiyopulmoner tutulum olan ağır hastalarda, vazopressör ve ventilatör desteği gerektiren hipotansiyon ve solunum yetmezliği görülebilmektedir (154). Benzer şekilde böbrek tutulumu diyaliz gerektirecek kadar şiddetli olabilir (154). Deri döküntüsü genellikle makülopapüler, nodüler veya purpurik lezyonlar şeklinde vakaların yaklaşık %35-40'ında görülebilmektedir (153).

Merkezi sinir sistemi tutulumu, HLH hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (217). Çocuk hastalarda (özellikle F-HLH) MSS tutulumu erişkinlere göre daha yaygın görülmektedir. Ülkemizden bildirilen sekiz yıllık bir dönemde F-HLH tanısı alan 28 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %53,6'sında (15 hasta) MSS tutulumu tespit edilmiştir (218). MSS belirtileri F-HLH-2 hastalarının yaklaşık %35'inde ve F-HLH-3 hastalarının %60'ında görülmektedir

(219). MSS tutulumu hastalarda nöbet, meningismus, kraniyal sinir tutulumu, ataksi, dizartri, letarji ve ensefalopati olarak kendini gösterebilmektedir (220). Bu bulgular genellikle hastalığın geç evresini temsil etmekte olup uzun dönemde sağ kalan hastalarda başlıca morbidite nedenidir. İnfantlarda ise diğer sistemik belirtilere ek olarak huzursuzluk, fontanel bombeliği, ense sertliği, hipotoni veya hipertoni ile konvülsiyonlar görülebilmektedir. Ek olarak kraniyal sinir felci (VI-VII), ataksi, hemipleji/ tetrapleji, körlük, bilinç kaybı ve kafa içi basınç artışı belirtileri gelişebilmektedir (153).

Merkezi sinir sistemi tutulumu, F-HLH hastalarının yaklaşık üçte birinde görülmekle birlikte hastalar nadiren HLH'nin ateş dâhil herhangi bir sistemik belirtisi olmaksızın izole MSS enflamasyonu belirtileriyle de başvurabilirler (221). Nadir olmakla birlikte bu izole hastalık, genellikle sinsi bir şekilde ortaya çıkar ve hastaların tanısı önemli ölçüde gecikebilir. (221). Sistemik bulguların eşlik etmediği bu hastalarda ferritin düzeyi sıklıkla normal veya hafif yüksek bulunabilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde pleositoz ve hiperproteinemi, beyin biyopsisinde ise T hücresi ve histiyositik infiltratlar görülür (222). İzole veya sistemik bulgularla birlikte MSS tutulumu olan HLH hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları tipik olarak T2 ağırlıklı görüntülerde yaygın sinyal artışı, simetrik periventriküler beyaz cevher hiperintensitesi, meningeal bulgular ile difüzyon kısıtlanmasını içerir ve nekrozu içerecek şekilde ilerleyebilir (223). İzole MSS tutulumu olan hastalarda başlangıç yaşı değişken olup sıklıkla bir yaştan üzerindeki çocuklarda görülür (222).

Tüm bu belirtilere ek olarak, bazı HLH gen mutasyonları farklı klinik bulgulara neden olabilir. *STXBP2* mutasyonu olan hastalarda nötrofillerde kusurlu granül mobilizasyonu tespit edilmiş olup, bu durumun özellikle gram negatif bakteri enfeksiyonları olmak üzere yetersiz enfeksiyon kontrolüne yol açtığı bildirilmiştir (213). Bu hastalarda klasik bulgulara ek olarak hipogamaglobulinemi, şiddetli ishal, kanama ve sensörinöral işitme kaybı bildirilmiştir (213). Büyük bir HLH kohortunun değerlendirildiği, HLH-2004 çalışmasında 369 hastada bildirilen klinik ve laboratuvar bulguları sıklık sırasına göre şu şekildedir : sCD25 yüksekliği (%97), ateş (%95), ferritin yüksekliği (>500 mcg/L, % 94), bisitopeni (%92), hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi (%90), splenomegali (% 89), hemofagositoz (%82), NK hücre aktivitesinin düşüklüğü veya yokluğu (% 71) (224).

### 2.3.7. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Hastaların çoğunda sitopeni, hepatoselüler hasarı gösteren bulgular, koagülopati ve ciddi vakalarda organ yetmezliğinin biyokimyasal kanıtları bir arada bulunur (8). Hastalığın seyri sırasında laboratuvar bulgularının bir kısmı daha erken ortaya çıkar ve hiçbiri tek başına HLH tanısı için spesifik değildir. Lökopeni (nötropeni dâhil), anemi ve trombositopeninin farklı kombinasyonları HLH ile başvuran çocuklarda son derece yaygın olup erişkin hastalarda daha az belirgin olabilir (154). Erişkin Still hastalığında ve sJIA hastalarında lökositoz ve trombositozun gerilemesi, HLH için erken bir uyarıcı olabilir (225).

Hastaların neredeyse tamamında transaminaz, LDH ve bilirubin düzeyleri dâhil olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik mevcuttur (214). Yüksek aminotransferaz seviyeleri erken ortaya çıkabilir ve genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (154). Karaciğer hasarının kısmen periportal lenfositik infiltrasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (226). Hepatik disfonksiyon ve DİK kaynaklı olarak koagülasyon parametrelerinde yükseklikler görülebilir (154). Hipofibrinojenemi, yüksek D-dimer ile uzamış PT ve PTT sıklıkla mevcuttur (227). Karaciğer hasarının bir başka sonucu olarak hipertrigliseridemi hastaların büyük kısmında mevcuttur (224). Çeşitli tetikleyicilerle ilişkili HLH hastalarının gözden geçirildiği bir çalışmada, hastaların %68'inde tanı anında veya hastalığın seyri sırasında trigliserit yüksekliği saptanmıştır (228). Tablo 2.5.'te HLH ilişkili bulgu ve belirtiler ile neden olan faktörler özetlenmiştir (153).

Hiperenflamasyon HLH için karakteristik olup genellikle yüksek CRP seviyeleri mevcuttur (154). Hastalığın erken döneminde yüksek ESH düzeyleri olabilmekle birlikte ilerleyen dönemde fibrinojen tüketiminin bir sonucu olarak düşük ESH düzeyleri tipiktir (8). HLH ile en çok ilişkilendirilen akut faz reaktanı serum ferritin düzeyidir (154). Ferritinin primer depolama bölgesi doku makrofajları olup sıklıkla görülen önemli ölçüde yüksek ferritin seviyelerinden yoğun makrofaj aktivasyonunun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (229). Bu nedenle serum ferritin seviyelerinde yükselme, HLH için yaygın olarak kabul edilen tüm klinik tanı kriterlerinin bir parçasıdır (8). Erken neonatal dönemde semptomatik olan ve neonatal hemokromatozisi taklit eden aşırı yüksek ferritin düzeylerine sahip olgular bildirilmiştir (230). Pediatrik HLH hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada

serum ferritin düzeyinin 10.000 mcg/l'nin üzerinde olmasının %90 duyarlı ve %98 spesifik olduğu raporlanmıştır (231). Erişkin hastalarda ise belirgin yüksek ferritin düzeylerinin spesifik veya duyarlı olmadığı ancak normal değerlerin hastalığın dışlanmasında yeri olabileceği gösterilmiştir (167, 232).

**Tablo 2.5.** Hemofagositik lenfohistiyositoz ile ilişkili bulgu ve belirtilere neden olan faktörler (153)

| HLH ilişkili bulgu veya belirti                                 | Neden olan faktörler                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ateş                                                            | IL-1; IL-6, TNF- $\alpha$                                                                                                              |
| Periferik kanda sitopeniler                                     | TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ve ferritinin hematopoez üzerindeki baskılayıcı aktivitesi; hemofagositoz                                |
| Kanda yüksek trigliserit düzeyleri                              | Artan TNF- $\alpha$ seviyelerinin lipoprotein lipaz üzerindeki baskılayıcı etkisi                                                      |
| Kanda düşük fibrinojen düzeyleri                                | Makrofajlar tarafından salgılanan yüksek plazminojen aktivatörü seviyeleri plazmini uyarır ve sonuç olarak hiperfibrinolizise yol açar |
| Serumda yüksek ferritin düzeyleri                               | Aktive histiositler/makrofajlar tarafından salınır                                                                                     |
| Kanda yüksek sIL-2R $\alpha$ düzeyi                             | Aktive T lenfositleri tarafından salgılanır                                                                                            |
| Hepatosplenomegali                                              | Aktive lenfositler ve histiyositler/makrofajlar ile organ infiltrasyonları                                                             |
| Kanda karaciğer transaminazları ve bilirubin düzeyinde yükselme |                                                                                                                                        |
| Nörolojik bozukluklar                                           |                                                                                                                                        |

IFN-  $\gamma$ : İnterferon gama; IL-1: İnterlökin-1; IL-2R $\alpha$ : çözünebilir IL-2 reseptörünün  $\alpha$  zinciri; IL-6: İnterlökin-6; TNF-  $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

Altta yatan bir immün defektin bir parçası olarak HLH hastalarında azalmış NK hücre aktivitesi saptanabilir ve sekiz HLH-2004 tanı kriterinden biridir (159). HLH tanısı için azalmış NK hücre aktivitesinin duyarlılığı ve özgüllüğü, çocuklarda yetişkinlere göre çok daha fazla olmakla birlikte, pek çok merkezde değerlendirilmesi mümkün değildir. Çocuklarda NK hücre degranülasyonunun %5'in altında olmasının duyarlılığı %96, özgüllüğü %88 olarak saptanmış olup erişkin HLH hastalarında azalmış NK hücre aktivitesi %36 gibi daha düşük oranlarda raporlanmıştır (233, 234).

T hücresi aktivasyonunun bir belirteci olan çözünebilir CD25 (sCD25) olarak da bilinen sIL-2R $\alpha$  seviyelerinin yüksekliği, HLH-2004 tanı kriterleri arasında yer almakta olup hastaların neredeyse tamamında mevcuttur (154). Lenfomalar malignite ilişkili HLH'nin en sık nedenlerinden olup yapılan retrospektif bir değerlendirmede sIL-2R ortalama düzeyinin lenfoma ilişkili HLH hastalarında, benign nedenlere

sekonder gelişen HLH hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek ancak ferritin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır(235). Ek olarak, sIL-2R/ferritin oranının lenfoma ilişkili HLH tanısında kullanışlı olabileceği öne sürülmüştür (235).

Hemofagositoz, eritrosit, trombosit veya lökositlerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini ifade etmekte olup ve makrofaj sitoplazması içinde bu hücrelerin tamamının veya parçalarının mikroskopik olarak gösterilmesi ile tanımlanır (236). Kemik iliği, dalak, karaciğer veya lenf nodlarının histopatolojik incelemesinde görülebilir. Hastalığı ifade eden terminolojide yer almakla birlikte hemofagositoz HLH için özgül veya duyarlı değildir. Farklı dokulardan alınan örneklerde değişen oranlarda (%31-73) görülmekle birlikte çocuk HLH hastalarının %92'sinde hemofagositoz saptanmış olup, erişkin hastalarda ise bu oranın %62-95 aralığında olduğu bildirilmiştir (8).

### 2.3.8. Tanı

Tanı için, ilk aşamada, bakteriyel sepsis ve ciddi seyirli viral enfeksiyon gibi NACHO tarafından HLH'yi taklit eden hastalıklar olarak sınıflandırılan durumların HLH'den ayrımının yapılması önemlidir (151).

Tanı klinik kriterlere dayanmaktadır ve tanı koydurabilecek tek bir tanısal laboratuvar tetkiki veya patognomonik bir klinik bulgu yoktur. HLH için en sık kullanılan ve yaygın olarak kabul edilen tanı kriterleri Histiyosit Derneği'nin HLH-2004 kriterleridir. Kriterler arasında ateş, splenomegali, bisitopeni veya pansitopeni, hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi, kemik iliği, dalak veya lenf nodunda hemofagositozis, NK hücre aktivitesinin düşük olması veya hiç olmaması, ferritin yüksekliği ve sCD25 yüksekliği yer almakta olup HLH tanısı için bu sekiz kriterden beş veya daha fazlasının karşılanması veya HLH ile uyumlu bir moleküler tanının olması gerekli kılınmıştır. (159). HLH-2004 kriterlerinin yayınlanmasının ardından elde edilen yeni deneyimler ışığında 2009 yılında önceki kriterlerin revize edilmiş bir şekli HLH tanısı için önerilmiştir (187). Buna göre HLH tanısı için ateş, splenomegali, en az iki hücre serisinde sitopeni ve hepatit kriterlerinden en az üçüne ek olarak hemofagositoz, ferritin yüksekliği, sCD25 yüksekliği ve NK hücre aktivitesinin azalmış olması veya yokluğu kriterlerinin en az birinin varlığı gerekli kılınmıştır (187).

Hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi ve hiponatremi ise HLH tanısını destekleyen diğer bulgular olarak sıralanmıştır (187).

Hastaların tanısında HLH-2004 tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kriterler arasında pek çok merkezde değerlendirmenin mümkün olmadığı NK hücre aktivitesi ve sIL-2R düzeyi de yer almaktadır. Diğer bir kriter olan hemofagositoz, hastaların tamamında mevcut olmayabilir veya alınan örneklerde tespit edilemeyebilir. Serum ferritin düzeyinin 500 mcg/L'nin üzerinde olması HLH hastalarında duyarlı bir belirteç olmakla birlikte spesifik olmayıp diğer birçok enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlarda da görülebilir (237).

HLH-2004 kriterlerinin kısıtlılıkları nedeniyle HLH hastalarının tanısında H-skoru olarak adlandırılan bir skorun oluşturulması amacıyla bir uzman paneli tarafından, HLH olduğu ve HLH olmadığı net olarak bilinen (sırasıyla 162 ve 104 hasta) ve ek olarak tanının net olmadığı (46 hasta) toplam 312 hastadan oluşan çok merkezli retrospektif bir kohort değerlendirilmiştir (238). Bu skor ilk olarak 2014 yılında yayınlanmış olup dokuz kriter (immüsupresyon durumu [1], ateş [2], organomegali varlığı [3]; trigliserit seviyeleri [4], ferritin seviyeleri [5], AST [6] ve fibrinojen [7] seviyelerinde yükselmeler; sitopeniler [8] ve kemik iliği aspiratında hemofagositoz varlığı [9]) HLH ile ilişkileri açısından değerlendirilmiş ve 0 ile 337 arasında bir skor oluşturulmuştur. Bu kriterler doğrultusunda daha yüksek skor daha yüksek HLH olasılığı anlamına gelmektedir. Skorun yaratıcıları tarafından, %93'lük bir duyarlılık ve %86'lık bir özgüllüğe karşılık gelen ve kohorttaki hastaların %90'ını doğru bir şekilde sınıflandıran 169 puanlık optimal bir eşik değeri tanımlanmıştır (238). H-skorunun hem çocuk hem de erişkin hastalarda sınır değerlerde bir miktar farklılıklar olmakla birlikte başarıyla uygulandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (239, 240). HLH-2004 kriterleri ile H-skorunun performansının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ilk başvuru anında hem çocuk hem de yetişkin hastalarda, H-skorunun HLH'yi tanımlamada HLH-2004 kriterlerine göre daha etkin olduğu saptanmıştır (240). Tanısal duyarlılık ve özgüllük çocuklar için sırasıyla %100 ve %80, yetişkinler için ise %90 ve %79 olarak tespit edilmiştir (240). Romatolojik hastalık zemininde gelişen HLH hastalarında H-skorunun etkinliğini değerlendirmek üzere yapılan bir başka çalışmada ise romatolojik hastalığı olan 94 hastadan oluşan bir

kohortta (30 HLH hastası ve 64 kontrol hastası), optimal eşik değeri olarak %96,7 duyarlılık ve %98,4 özgüllük ile, 190,5 belirlenmiştir (239).

Romatolojik hastalıklar zemininde gelişen ve HLH'nin bir alt tipi olarak değerlendirilen MAS tanısı için uygulanacak kriterler konusunda fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar HLH-2004 kriterlerinin kullanılmasını savunmakla birlikte MAS için ayrı bir tanısal algoritma öneren araştırmacılar da mevcuttur (241, 242).

Romatolojik hastalıklarda HLH'nin subklinik formlarının sıklıkla gözden kaçırıldığı düşüncesiyle 2016 yılında çok uluslu bir çalışma grubu tarafından, sJIA hastalarında gelişen MAS/HLH'yi ayırt etmek için klinik çalışmalarda kullanılması amacıyla tasarlanmış sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir (112). MAS'ın klinik belirtilerinin gecikebileceği veya diğer durumlarla kolayca karıştırılabileceği görüşüyle tutarlı olarak ateş haricinde, klinik özelliklerden daha çok laboratuvar bulgularına odaklanılmıştır. Buna göre, ateşle başvuran sJIA hastalarında MAS tanısı için hiperferritinemi ( $>684$  ng/mL) ve ek olarak trombositopeni ( $181 \times 10^9/L$ ), yüksek AST düzeyi ( $>48$  U/L), hipertrigliseridemi ( $>156$  mg/dL) ve hipofibrinojenemi ( $<360$  mg/dL) kriterlerinden iki tanesinin varlığı ile tanı konulabilmektedir (112). Bu kriterlerin doğrulama analizi %99'luk çok yüksek bir özgüllük ve %73'lük orta düzeyde bir duyarlılık göstermiştir (112). Bu sınıflandırma kriteri yalnızca sJIA'ya bağlı MAS/HLH hastalarını klinik çalışmalarda ve araştırma çalışmalarında tespit etmek amacıyla kurgulanmış olup tüm MAS hastalarını kapsamamaktadır ve hastaların klinik tanısı için kullanılması amaçlanmamıştır (112).

Klinik çalışmalarda kullanılmak üzere 2016 yılında önerilen sınıflandırma kriterleri için toplanan veriler kullanılarak, MAS gelişen sJIA hastalarının, MAS'ın gelişmediği aktif sJIA hastalarından ayırt edilmesini sağlamak amacıyla yeni bir tanısal puanlama aracı (MS skoru) geliştirilmiştir (243). MS skoru farklı ağırlıklara sahip yedi değişken içermektedir. Bu değişkenler arasında MSS tutulumu (letarji, nöbetler, sinirlilik, konfüzyon, baş ağrısı, ruh hali değişiklikleri veya koma), hemorajik bulgular (peteşi, ekimoz, purpura, mukozal veya gastrointestinal kanama, DİK), artrit, trombosit sayısı, LDH, fibrinojen ve ferritin düzeyleri yer almaktadır. MS skoruna göre toplam puan -8,4 ile 41,8 arasında değişmekte olup, eşik değeri olarak belirlenen 2,1 değerinin üstü %85 duyarlılık ve %95 özgüllük ile tanı için anlamlı olarak kabul edilmektedir (243). Yapılan bir başka çalışmada ise bu iki durumu birbirinden ayırt

etmek için daha basit ve pratik bir yöntem olarak ferritin/ESH oranı önerilmiştir (244). Eşik değeri olarak 21,5'in, %82'lik bir duyarlılığa ve %78'lik bir özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir. HLH tanısı için önerilen farklı kriter ve skorlama sistemleri Tablo 2.6.'da özetlenmiştir (112, 159, 238, 243).



**Tablo 2.6.** Hemofagositik lenfohistiositozda farklı tanı ve sınıflandırma kriterleri

| Kriter                 | HLH-2004*<br>(159)                            | H Skoru** (238)                                                       | 2016 sJIA MAS<br>(112)                                              | MS skoru (243)            |
|------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Ateş (°C)              | ≥38.5                                         | 0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), 49 (>39.4)                                 | Derece belirtilmemiştir                                             | NA                        |
| Ferritin (ng/mL)       | ≥500                                          | 0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), 50 (>6,000)                             | >684                                                                | 0.0001 × serum düzeyi     |
| Organomegali           | Splenomegali                                  | 0 (yok), 23 (hepatomegali veya splenomegali), 38 (hepatosplenomegali) | NA                                                                  | NA                        |
| Hematolojik            | Bisitopeni veya pansitopeni                   | 0 (yok veya tek seride), 24 (bisitopeni), 34 (pansitopeni)            | Trombosit ≤ 181 × 10 <sup>9</sup> /L                                | –0.003 × trombosit sayısı |
| Hemorajik bulgular     | NA                                            | NA                                                                    | NA                                                                  | 0 (yok) veya 1,54 (var)   |
| Trigliserit            | ≥265 mg/dL***                                 | 0 (<1.5 mmol/L), 44 (1.5–4 mmol/L), 64 (>4 mmol/L)                    | >156 mg/dL                                                          | NA                        |
| Fibrinojen             | ≤1.5 g/L***                                   | 0 (>2.5 g/L), 30 (≤2.5 g/L)                                           | ≤360 mg/dL                                                          | –0.004 × serum düzeyi     |
| LDH                    | NA                                            | NA                                                                    | NA                                                                  | 0.001 × serum düzeyi      |
| AST                    | NA                                            | 0 (<30 IU/L), 19 (≥30 IU/L)                                           | >48 U/mL                                                            | NA                        |
| MSS tutulumu           | NA                                            | NA                                                                    | NA                                                                  | 0 (yok) veya 2,44 (var)   |
| Reaktif artrit         | NA                                            | NA                                                                    | NA                                                                  | –1.3 (var) veya 0 (yok)   |
| Bilinen immünsüpresyon | NA                                            | 0 (yok), 18 (var)                                                     | NA                                                                  | NA                        |
| Patoloji               | Hemofagositoz                                 | Hemofagositoz: 0 (yok), 35 (var)                                      | NA                                                                  | NA                        |
| NK hücre aktivitesi    | Düşük veya yok                                | NA                                                                    | NA                                                                  | NA                        |
| sCD25                  | ≥2,400 U/mL                                   | NA                                                                    | NA                                                                  | NA                        |
| Genetik                | HLH ile uyumlu bir moleküler tanı             | NA                                                                    | NA                                                                  | NA                        |
| Tanı                   | ≥ 5/8 kriter veya genetik kriterin sağlanması | Toplam puan > 169                                                     | Ateş + sJIA + artmış ferritin + dört kriterin iki veya daha fazlası | Toplam ≥ –2.1             |

\*Hemoglobin < 9 g/dL (<4 hafta: <10 g/dL), trombosit < 100 × 10<sup>9</sup>/L, nötrofil < 1,0 × 10<sup>9</sup>/L.

\*\*Hemoglobin < 9,2 g/dL, trombosit < 110 × 10<sup>9</sup>/L, lökositler < 5,0 × 10<sup>9</sup>/L.

\*\*\*Yüksek trigliserit ve/veya düşük fibrinojen (bir kriter olarak sayılır).

AST: Aspartat aminotransferaz; HLH: Hemofagositik lenfohistiositoz; IU: İnternasyonal ünite; LDH: Laktat dehidrogenaz; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MS: MAS/sistemik juvenil idiyopatik artrit; MSS: Merkezi sinir sistemi; NA: Uygulanamaz (*not applicable*); NK: Doğal öldürücü (*natural killer*); sCD25: Çözünebilir (*soluble*) interlökin-2 reseptör  $\alpha$  zinciri; sJIA: Sistemik juvenil idiyopatik artrit.

Hem F-HLH hem de MAS potansiyel olarak ölümcül olup hızlı tanı ve tedavi oldukça önemlidir (8). Kliniği oldukça benzer olabilen bu iki durumun ayrımını yapmak tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeni ile önemlidir. İlk başvuruları MAS kliniği ile olan, artrit henüz gelişmediği sJIA hastalarında tanı koymak son yıllarda giderek artan adolesan başlangıçlı F-HLH olguları düşünüldüğünde oldukça zorlayıcı olabilmektedir. Bu gerekçelerle F-HLH ve MAS hastalarının doğru olarak tanınabilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada yeni bir skorelama sistemi önerilmiştir (245). MAS-HLH veya MH skoru adı verilen ve altı değişkenden oluşan bu skorelama sistemde değişkenler arasında başlangıç yaşı, splenomegali, nötrofil ve trombosit sayısı ile fibrinojen ve hemoglobin düzeyi yer almaktadır. Toplam MH skoru 0 ile 123 arasında değişebilmekte olup, MH skorunun 11'in altında olması halinde F-HLH olasılığı %1'in altında bulunmuştur. F-HLH'yi ayırt etmek için en iyi eşik değer %91 duyarlılık ve %93 özgüllük ile 60 olarak belirlenmiştir (245).

HLH tanısı konulduktan sonra bir sonraki adım, hastanın altta yatan bir genetik kusuru olup olmadığını belirlemektir. Günümüzde HLH tanısı konan tüm hastaların başvuru yaşına bakılmaksızın altta yatan genetik bozukluk açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (153). İleri değerlendirme, HLH ile birlikte albinizm veya EBV ile ilişkili lenfoproliferasyon varlığına bağlıdır. Albinizmi olan hastalarda, Chediak Higashi sendromunda görülen lökositlerdeki dev lizozomları aramak için periferik yayma incelemesi, Griscelli sendromu tip 2 ve Hermansky Pudlak sendromu tip 2 hastalarında görülen spesifik pigment kümelerini aramak için saç telinin incelenmesi ve granül salınım anormalliklerinin değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (153).

*Flow* sitometri ile NK hücrelerinde hücre içi perforin ekspresyonu kolayca incelenebilmektedir. Yetişkinlerde periferik kanda %81-98 aralığındaki değerler normal kabul edilmektedir (246). Perforin eksikliği ve granül salınım analizi (*granule release assay*, GRA) kusurunun yaklaşık eşit olarak görüldüğü gerekçesi ile tanıda zaman kazandıracağı düşüncesi ile perforin değerlendirmesi ve GRA'nın eş zamanlı olarak yapılması teşvik edilmiştir (247). Perforin ekspresyonu olmayan veya kısmen azalmış olan hastaların tanısının *PRF1* geninin moleküler incelemesiyle doğrulanması gerekmektedir (153). İstirahatteki (*resting*) NK hücrelerinde GRA defektif saptanan hastalarda, IL-2 ile aktive edilmiş NK hücrelerinde GRA incelemesi önerilmektedir.

IL-2 uyarımı ile GRA’da düzelme olması halinde F-HLH-4 ve 5 açısından *STX11* ve *STXBP2*’ye yönelik genetik inceleme veya sintaksin 11 proteini için *western blot* incelemesi tavsiye edilmektedir. Düzelme olmaması halinde ise F-HLH-3 açısından Munc 13-4 proteini için *wetern blot* incelemesi veya *UNC13D*’ye yönelik genetik inceleme önerilmektedir. Ayrıca HLH tanısı düşünülen tüm erkek hastaların XLP1 ve XLP2 açısından SAP ve XIAP ekspresyonu için taranması gerekliliği vurgulanmıştır (247).

### 2.3.9. Ayırıcı Tanı

Başta virüsler olmak üzere pek çok enfeksiyon HLH’yi tetikleyebilmektedir. Asıl endişe önceki maruziyetten çok eş zamanlı disemine enfeksiyon olup HLH ile sıklıkla ilişkili virüsler için serolojik tetkikler yerine PCR testleri önerilmektedir (151). Sitopeniler, enflamatuvar belirteçlerde yükselme ve HLH’nin diğer özelliklerine yol açabilen atipik enfeksiyonlar arasında visseral leishmaniasis, tüberküloz ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, histoplazmozis, ehrlichia, bartonella ve Brucella türleri ile enfeksiyonların yanı sıra disemine adenovirüs ve herpes simpleks enfeksiyonları yer almaktadır. Çoğu vakada, enfeksiyonun doğrudan tedavisi HLH’ye yönelik immünsüpresyona tercih edildiğinden ve bu hastalarda “HLH sendromunun” büyük ölçüde immün aracılı bir etiyolojiye sahip olmadığı bilindiğinden, NACHO tarafından önerilen sınıflandırmaya göre bu enfeksiyonların HLH’yi taklit eden hastalıklar olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (151).

Ciddi sistemik enfeksiyonlar ve/veya sepsis, ateş, sitopeni ve karaciğer hasarı dâhil olmak üzere HLH ile birçok açıdan benzerlik göstermektedir (248). Hem sepsiste hem de HLH’de sitokin anormallikleri ile birlikte yaygın enflamasyon ve DİK bulguları görülebilir (154, 249). Genellikle viral enfeksiyonlar ve daha nadir olarak hücre içi bakteriyel patojenler tarafından tetiklenen HLH’nin aksine sepsis, tipik olarak bakteriyel veya fungal bir mikroorganizmadan kaynaklanır ve devam eden lenfosit aktivasyonu ile karakterize değildir (250). Sepsis ve HLH’yi ayırt edici ideal bir test bulunmamakla birlikte ileri derecede yüksek ferritin ve LDH seviyelerinin HLH açısından yönlendirici olabileceği raporlanmıştır (231).

Tipik bir HLH kliniği ile ortaya çıkabilen hematolojik hastalıklar arasında kemik iliğini ve/veya visseral organları tutabilen Langerhans hücreli histiyositoz ve

idiyopatik multisentrik Castleman hastalığının, özellikle trombositopeni, asit (anasarka tarzı), miyelofibrozis, renal disfonksiyon ve organomegali ile giden bir varyantı (TAFRO) bulunmaktadır (151). Her iki durumda da tedavinin altta yatan hastalığa yönelik planlanması önerilmektedir (151).

Ağırlıklı olarak beş yaş altı çocukları etkileyen bir vaskülit olan KH; ateş, döküntü, lenfadenopati ile birlikte trigliserit yüksekliği görülebilen hiperenflamatuvar bir hastalıktır (251). KH tipik olarak bilateral konjonktivit ve mukozitin yanı sıra HLH'de çok daha az görülen kardiyak bulgulara (örn. koroner arter anevrizmaları) neden olmaktadır (154, 251). HLH'de ise sitopeniler ve karaciğer hasarı daha olasıdır (252). KH'de ferritin yüksekliği görülebilmekle birlikte HLH'ye göre daha düşük değerler raporlanmıştır (253). Ancak KH'nin, HLH için bir tetikleyici olarak hareket edebileceği ve KH tanısının HLH'yi dışlamadığı unutulmamalıdır. İVİG tedavisi ile belirtileri gerilemeyen atipik seyirli KH olgularının HLH açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (254). KH ilişkili ve diğer nedenlere ikincil gelişen HLH hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada KH'ye bağlı gelişen HLH hastalarında daha yüksek ferritin ve AST düzeyleri ile daha sık hiponatremi saptanmış olup KH olgularında bu anormalliklerin saptanması halinde HLH'ye gidiş açısından dikkatli olunması önerilmiştir (254).

Eozinofili ve sistemik belirtilerle seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS), muhtemelen viral reaktivasyonla tetiklenen, ilaca bağlı ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur (255). HLH gibi, DRESS de ateş ve karaciğer başta olmak üzere iç organ tutulumları ile karakterize olabilmektedir (256). HLH'den farklı olarak DRESS bir ilaçla zamansal ilişkiye sahip olup eozinofili ve deri döküntüsü ile karakterizedir (255). HLH'nin aksine DRESS'te sitopeniler tipik olmayıp kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (257). Ancak son yıllarda çok sayıda DRESS ilişkili HLH hastası rapor edilmiştir (258, 259). DRESS ve HLH birlikteliği rapor edilen 23 olgunun dâhil edildiği bir derlemede bu hastalarda mortalite %24 olarak saptanmış ve bu hastaların uygun tedavisi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (260).

Nöroenflamatuvar hastalıklar, serebrum veya spinal kordda enflamasyon ile karakterize heterojen bir gruptur (261). Hücre aracılı, antikor ilişkili ve enfeksiyon ilişkili MSS hastalığının yanı sıra genetik olarak ilişkili immün aracılı MSS hastalığı ve paraneoplastik nörolojik bozukluklar dâhil olmak üzere altta yatan primer immün

mekanizmaya göre gruplandırılabilirler (261). F-HLH hastalarının yaklaşık üçte birinde bu hastalıklara benzer şekilde MSS tutulumu izlenebilir (8). Eşlik eden sistemik bulguları olan HLH hastalarında tanı koymak nispeten daha kolay olmakla birlikte izole MSS tutulumu ile giden HLH'de tanı koymak güç olabilmektedir. Ayırıcı tanıda otoimmün dissemine ensefalomyelit (ADEM), MSS vaskülit, multipl skleroz, Rasmussen ensefaliti, akut nekrotizan ensefalopati ve interferonopatiler yer almaktadır (262). Rasmussen ensefaliti genellikle tek hemisferik tutulum ile karakterizeyken; ANE, tipik simetrik talamik nekrozun izlenmesi ve geniş beyaz cevher değişikliklerinin olmaması nedeniyle izole MSS tutulumu ile giden HLH'den ayırt edilebilir (151). İnterferonopatilerde ise serebral kalsifikasyonlar görülebilir (151).

### 2.3.10. Tedavi

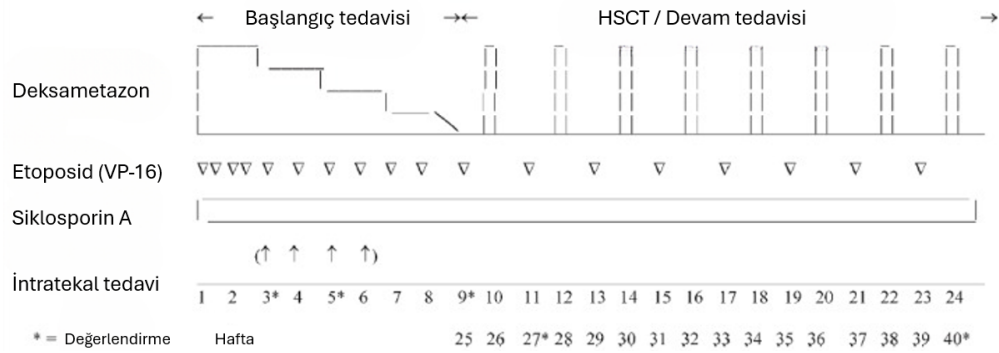
Kontrolsüz immün sistem aktivasyonu HLH hastalarındaki patofizyolojinin temelinde yer almakta olup tedavinin amacı bu süreci tersine çevirmektir (177). Akut tedavinin temelini yüksek doz kortikosteroidler (tipik olarak deksametazon) ve bir topoizomeraaz-II inhibitörü olan etoposid olmak üzere immün supresif ve miyelosupresif ilaçlar oluşturmaktadır (224). Tedavi edilmeyen F-HLH neredeyse kesin olarak ölümcül olup, tedavi edilmeyen sekonder HLH'de ise mortalite %50 ile 75 arasında değişmektedir (263, 264).

Seksenli yıllarda kortikosteroidler, etoposid ve intraterakal metotreksat tedavilerine ek olarak kraniyal radyoterapiyi içeren çeşitli tedaviler HLH hastalarında kullanılmış olmakla birlikte hastaların çoğu relaps sonrası kaybedilmiştir (265, 266). Bu hastalarda görülen sık relaps ve yüksek mortalite nedeni ile HKHN gündeme gelmiş, Fischer ve ark. (267) tarafından 1986 yılında F- HLH'de ilk başarılı allojenik HKHN olgusu bildirilmiştir.

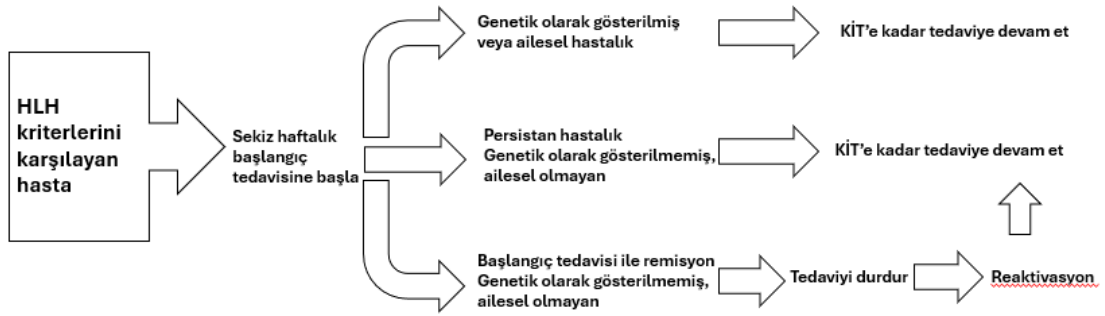
Hastalardaki yüksek mortalite nedeniyle Histiyosit Derneği tarafından standart bir tedavi protokolü oluşturulması amacı ile HLH-94 çalışması başlatılmıştır (150). Bu çalışma ilk uluslararası HLH klinik çalışması olup epipodofilotoksinler ile sitotoksik miyelosüpresif tedaviyi immünsupresif tedavi ile birleştirmiştir. Çalışmaya Temmuz 1994'ten Aralık 2003'e kadar ateş, splenomegali, bisitopeni veya pansitopeni, hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi ve altta yatan malignite kanıtı olmaksızın hemofagositoz kanıtı kriterlerinin tamamının varlığı olarak tanımlanan HLH-94 tanı

kriterlerine sahip toplam 249 HLH'li çocuk hasta (<16 yaş) dâhil edilmiştir (268). Bu hastalar başlangıçta sekiz hafta süren etoposid (iki hafta boyunca haftada iki kez 150 mg/m<sup>2</sup> ve daha sonra haftada bir) ve deksametazondan oluşan (başlangıç dozu 10 mg/m<sup>2</sup> olup sekiz haftalık başlangıç tedavisi boyunca yavaşça azaltılacak şekilde) tedavi kürü ile tedavi edilmiştir. İlk sekiz haftalık tedaviden sonra, bilinen ailesel hastalığı olan veya dirençli seyir gösteren hastalar allojenik KİT'e kadar bir köprü olarak devam tedavisi almıştır. Devam tedavisinde siklosporin A, deksametazon ve etoposid kullanılmış ve ilerleyici nörolojik belirtiler ile persistan anormal BOS bulguları olan hastalarda intratekal metotreksat tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın 2011 yılında yayınlanan uzun vadeli sonuçlarında tahmini beş yıllık sağkalım olasılığı %54 olarak bildirilmiştir (268).

İlk uluslararası HLH çalışması olan HLH-94 ve diğer çalışmalardan elde edilen kümülatif deneyimlerle Histiyosit Derneği tarafından güncellenmiş tanı ve tedavi önerilerini içeren yeni bir çalışma (HLH-2004) başlatılmıştır (159). HLH-2004 protokolünde, HLH-94'teki beş tanı kriterine NK hücre aktivitesinin düşük olması veya olmaması, hiperferritinemi ve yüksek sIL-2R $\alpha$  seviyeleri eklemiştir. Protokole göre tanı ve çalışmaya dâhil edilme kriteri olarak sekiz kriterden en az beşinin karşılanması veya HLH ile uyumlu moleküler tanının olması gerekli kılınmıştır. HLH-2004 tedavi protokolünde, HLH-94 protokolünden farklı olarak ilk tedavi aşamasına siklosporin A eklenmiş ve MSS hastalığının tedavisinde intratekal metotreksata intratekal prednizolon eklenmiştir. Protokolde ayrıca kültür sonuçları elde edilene kadar uygun geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve destek tedavisi önerilmiştir. Destekleyici tedaviler olarak başlangıç tedavisi sırasında profilaktik kotrimoksazol, oral antifungal ve dört haftada bir (başlangıç ve devam tedavisi sırasında) İVİG (0,5 g/kg) önerilmiştir. Ayrıca devam eden viral enfeksiyonları olan hastalarda antiviral tedavinin değerlendirilmesi önerilmiştir (159). HLH-2004 protokolünün yayınlanan erken sonuçlarına göre başlangıç tedavisinin siklosporin A ile yoğunlaştırılması ile allojenik HKHN'ye kadar geçen süre kısaltmakla birlikte nihai sonuçları belirgin olarak etkilemediği raporlanmıştır (224). Bu doğrultuda pek çok merkez HLH hastalarının tedavisinde halen HLH-94 protokolünü kullanmaktadır. Şekil 2.1.'de HLH-2004 tedavi protokolünün şematize edilmiş hali ve Şekil 2.2.'de tedavi akışı gösterilmiştir (159).



Şekil 2.1. HLH-2004 tedavi protokolü (159)



Şekil 2.2. HLH-2004 protokolüne göre tedavi akış şeması (159)

Romatolojik hastalıkların seyri sırasında görülebilen ve HLH'nin bir alt sınıfı olarak değerlendirilen MAS'ın yönetimine ilişkin ise randomize kontrollü çalışmalar mevcut olmayıp güncel tedavi yaklaşımları vaka serilerine ve uzman tavsiyelerine dayanmaktadır. Bu hastaların, primer HLH'li hastaların aksine, HLH-94 protokolü dâhilinde sitotoksik ajanlarla birinci basamak tedavi gerektirmediği, bunun yerine yüksek doz kortikosteroidler ve altta yatan otoimmün hastalık özelinde seçilecek bir tedavi ile en iyi şekilde tedavi edilebileceği düşünülmektedir (242). Biyolojik ajanlar öncesinde, MAS tedavisinde İVİG, siklosporin ve glukokortikoidler en sık kullanılan tedaviler arasında yer almaktaydı (269, 270). Geleneksel tedaviler ile MAS hastalarında %20'nin üzerinde mortalite bildirilmekteydi (172). Ancak 2008 yılından itibaren, MAS gelişen sJIA hastalarında anakinranın etkinliğini gösteren vaka

bildirimleri yayınlanmıştır (271, 272). Miettunen ve ark. (273) 2011 yılında, HLH kriterlerini karşılayan yedi hasta da dâhil olmak üzere, geleneksel tedavilere dirençli 12 MAS hastasında anakinra tedavisinden sonra dramatik iyileşme bildirmiştir. O tarihten itibaren IL-1 blokajı MAS hastalarında ilk seçenek olarak kabul görmeye başlamıştır (113). İçerisinde 13 sJIA hastasının da yer aldığı anakinra ile tedavi edilen 44 sekonder HLH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada erken anakinra tedavisinin (hasta yatışı sonrası beş gün içerisinde) mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (274). Çalışmada anakinra tedavisi ile en iyi sonuçlar romatolojik hastalıklara sekonder gelişen MAS hastalarında bildirilmiştir (274). Sitokin fırtınası ile karakterize klinik tabloların tedavisinde anakinra, kortikosteroidler ve İVİG ile kombine veya tek başına primer tedavi seçeneği olarak gösterilmiştir (275). Yeterli klinik şüphenin varlığında anakinra tedavisine ilk 12 saat içerisinde başlanması önerilmiştir (275). Refrakter olgularda etoposid gibi sitotoksik ilaçların etkinliği iyi tanımlanmamıştır (8). Etanersept ve tosilizumab gibi hedefe yönelik antisitokin tedavilerin MAS tedavisinde başarıyla kullanıldığına dair veriler mevcuttur (242). IFN- $\gamma$  ve IL-18 inhibitörlerinin de MAS hastalarının tedavisinde umut verici olduğu düşünülmektedir (276).

Enfeksiyon, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde HLH'nin yaygın bir tetikleyicisidir. Bu hastalarda tetikleyici bir enfeksiyon tespit edildiğinde veya bir enfeksiyöz tetikleyiciden şüphelenildiğinde, HLH-94 protokolü gibi HLH hedefli immüsupresif tedaviler genellikle gerekli olmadığı gibi aksine zararlı olabileceği düşünülmektedir (154). Bu hastalarda antimikrobiyal tedaviye ek olarak kullanılan İVİG tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (277). *Mycobacterium tuberculosis* ile ilişkili yaklaşık 40 HLH vakasının incelendiği bir derlemede antimikobakteriyel tedavi verme kararının sağkalım açısından kritik bir belirleyici olduğu saptanmış ve bir enfeksiyon etkeninin tetiklediği düşünülen HLH olgularında ayırıcı tanıda değerlendirilmesi önerilmiş olup erken tanı ve antimikobakteriyel tedavinin önemi vurgulanmıştır (11). EBV'nin primer enfeksiyonu veya reaktivasyonu ile tetiklenen vakalarda, EBV replikasyonunun önemli bir bölgesi olan B hücrelerinin eliminasyonunun faydalı bir ek tedavi olabileceği bildirilmiştir (278). Bir anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimabın EBV ilişkili HLH hastalarında HLH-2004 protokolüne ek olarak 375 mg/m<sup>2</sup> dozunda kullanılması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (279).

Malignite ilişkili HLH hastalarında tedavi aşırı aktif immün yanıtı baskılamayı ve maligniteyi kontrol altına almayı hedeflemektedir (154). Oldukça kötü prognoza sahip olan bu hasta grubunda yetişkin hastaların yönetiminde tipik olarak, maligniteye yönelik tedaviye başlamadan önce enflamasyonu baskılamak için ilk basamak olarak İVİG ve kortikosteridler kullanılmaktadır (10). Ciddi organ hasarı veya belirgin olarak aktif hastalık durumunda etoposid tedavisinin de kullanılabileceği belirtilmiştir (10). Agresif lenfoma hastalarında MSS tutulumunun MRG ve BOS örnekleme ile değerlendirilmesi ve tutulum saptanması halinde MSS'ye daha iyi geçiş gösteren deksametazon tedavisinin metilprednizolona tercih edilmesi önerilmektedir (280). Metotreksat tedavisinin bu hastalarda MSS relapsını önleyebileceği düşünülmektedir (281).

### 2.3.11. Takip ve Prognoz

Ateş izlemine ek olarak aminotransferaz düzeyleri, ferritin ve koagülasyon parametreleri HLH hastalarının günlük takibinde yararlı olan pratik, hassas ve dinamik ölçümlerdir (8). Sitopeniler hastalık için karakteristik olup tam kan sayımları, etoposid gibi miyelosupresif tedavilerin etkileri göz önünde bulundurularak dikkatli yorumlanmalıdır (177). HLH hastalarında sIL-2R ve sCD163 düzeyleri aktif hastalığın yararlı göstergeleri gibi görünmekle birlikte bu testlerin kısıtlı bulunabilirliği günlük izlemde kullanımını sınırlamaktadır (8). Standart başlangıç tedavisine yanıtı persistan veya progresif hastalık durumunda, altta yatan enfeksiyöz veya malign bir tetikleyici için araştırmaya devam edilmesi gerekmektedir (154).

Hastaların tedavisinde HLH-94 protokolü ile başlayan süreçte önemli yol alınmış olmakla birlikte hastalık yüksek mortalite oranları ile halen en kritik klinik durumlardan birisi olarak kabul edilmektedir. F-HLH'li çocuklarla yapılan ilk çalışmalar tedavi edilmeyen hastalığın neredeyse %100'e yakın ölümcül olduğunu göstermiştir (282). HLH-94 çalışmasındaki hastaların uzun süreli takibi, 6,2 yıllık ortalama takip ile tahmini beş yıllık sağkalım olasılığının %54 olduğunu göstermiştir (268). Bu çalışmada kötü prognozu öngören faktörler arasında tedavinin başlangıcındaki çok küçük yaş (<6 ay, %41 sağkalım; >6 ay, %65 sağkalım) ve nörolojik tutulum (%40'a karşı %67) yer almıştır. Altta yatan bir mutasyonun varlığı veya yokluğu daha kötü bir sonuç için öngöründe bulunmamış, ancak mutasyonları olan

hastaların büyük çoğunluğuna allojenik KİT uygulanırken, mutasyonları olmayanların yaklaşık yarısına uygulanmıştır (268). Erişkin çalışmalarında M-HLH hastalarında en kötü sağkalım oranları belirtilmekte olup özellikle T hücreli lenfoma ile tetiklenen HLH hastalarında daha kötü sonuçlar bildirilmiştir (283). Malignite dışındaki nedenlere bağlı gelişen sekonder HLH hastalarında prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada EBV harici enfeksiyonlar tarafından tetiklenen HLH hastaları ile tetikleyicinin tespit edilemediği HLH hastalarında otoimmün hastalık, EBV enfeksiyonu veya immün yetmezlik zemininde gelişen HLH hastalarına göre daha iyi beş yıllık sağkalım gösterilmiştir (284). Aynı çalışmada tüm hastalar arasında, sekizinci haftada tedaviye yanıt alınamaması kötü genel sağkalım için en güçlü öngörücü faktör olarak tespit edilmiştir. Diğer kötü prognostik faktörler arasında, tanıda hemoglobinin 6 g/dL'den ve albüminin 2,5 g/dL'den düşük olması yer almıştır (284). Çin'den bildirilen ağırlıklı olarak sekonder HLH hastalarından oluşan 116 hastalık bir kohortta yapılan değerlendirmede tanı anında nötrofil sayısının 500/mcL'nin altında olması, total bilirubin düzeyinin normalin iki katından fazla artmış olması ve albüminin 2 g/dL veya altında olması, 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak raporlanmıştır (285).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Romatoloji, Pediatrik Hematoloji ve Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalları'nda Mart 2022 – Haziran 2023 arasında yapılmıştır.

#### 3.2. Çalışma Grubu

Araştırmaya Mart 2020-Mart 2022 arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalları'nda takipli MIS-C tanılı ve Ocak 2013-Mart 2022 arasında Çocuk Romatoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli olan HLH tanılı 0-18 yaş arasındaki hastalar dâhil edilmiştir.

#### 3.3. Hasta Kohortunun Yapısı ve Verilerin Gözden Geçirilmesi

Ocak 2013-Mart 2022 arasında Çocuk Romatoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli olan 0-18 yaş arasındaki HLH tanılı 198 hasta ve Mart 2020-Mart 2022 arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalları'nda takipli MIS-C tanılı 123 hastanın dosyaları öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ile hastalık seyri açısından retrospektif olarak incelenmiş ve Ek-1'de gösterilen veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet gibi), özgeçmiş ve soy geçmişleri, yakınma başlangıç, tanı, yatış, taburculuk ve son kontrol tarihleri ile hastaların tanı anındaki yakınma ve fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, tanı sonrası medikal ve destek tedavileri ve tedavi yanıtları kaydedilmiştir.

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanısı için DSÖ, CDC ve RCPCH tarafından ateş, organ sistemi tutulumları, akut faz reaktanlarında yükseklik ve SARS-CoV-2 ile epidemiyolojik ilişkiyi içeren farklı vaka tanımları önerilmiş olup çalışmaya dâhil edilen MIS-C hastalarının tamamı CDC vaka tanımını karşılamaktadır (85-87).

Hemofagositik lenfohistiyositoz geleneksel olarak altta yatan genetik bir defektin varlığında ortaya çıkan primer HLH ve enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar zemininde ortaya çıkan sekonder HLH olarak iki grupta incelenmektedir (159). Bu çalışmada *PRF1*, *UNC13D*, *STX11* ve *STXBP2* genlerinde mutasyon gösterilen hastalara ek olarak ebeveynlerinde akraba evliliği, primer HLH tanısı almış kardeş/yakın akrabanın varlığını içeren soy geçmiş, küçük tanı yaşı gibi klinik özellikler göz önüne alınarak pediatrik hematoloji bölümü tarafından primer HLH düşünülen hastalar ile başlangıç tedavisi sonrası nüks gelişen hastalar primer HLH olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca primer HLH; XLP, Griscelli sendromu ve Chediak-Higashi sendromu gibi hastalıkları da içermektedir (8). Bu nedenle Griscelli sendromu tip 2 tanısı alan üç hasta ve XLP2 tanısı alan bir hasta da primer HLH grubunda değerlendirilmiştir. Romatolojik hastalıklar zemininde gelişen sekonder HLH'ler için yaygın olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) terimi kullanılmaktadır (154). Bu çalışmada da bu durum MAS olarak ifade edilmiştir. Enfeksiyon, primer veya sekonder tüm HLH gruplarında tetikleyici olabilmektedir (154). Bu nedenle malignite ve romatolojik hastalıklar zemininde gelişen HLH hastaları eşlik eden bir enfeksiyon olup olmadığına bakılmaksızın sırası ile M-HLH ve MAS grubunda değerlendirilmiştir. Bu hastaların enfeksiyon durumu ayrıca belirtilmiştir. Komorbid otoimmün/otoenflamatuvar hastalığı veya malignite tanısı olmayan ve bir enfeksiyöz tetikleyici saptanan (enfeksiyon odağı veya etkeni) HLH hastaları E-HLH grubunda değerlendirilmiştir. Bu üç grup içerisine dâhil edilemeyen hastalar ise “diğer-HLH” grubunu oluşturmuştur. Bu hastalarda HLH gelişiminde katkısı olduğu düşünülen komorbid hastalıklar veya klinik durumlar ayrıca kaydedilmiştir.

Hemofagositik lenfohistiyositoz tanısı için HLH-2004 kriterleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte kriterler arasında yer alan sCD25 düzeyi ve NK hücre aktivitesi pek çok merkezde değerlendirilememektedir ve bu durum HLH-2004 kriterlerinin kullanımını kısıtlamaktadır (154). Sistemik JIA hastalarında subklinik HLH formlarının gözden kaçtığı gerekçesi ile 2016 yılında sJIA/MAS sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (112). Her ne kadar sJIA hastaları için önerilmiş olsa da diğer otoimmün hastalıklar zemininde gelişen HLH hastalarında da sıklıkla kullanılmıştır (286, 287). Ayrıca HLH-2004 kriterlerinin kısıtlılıkları nedeni ile H skoru, MS skoru ve MH skoru gibi farklı skorlama sistemleri hastaların tanısı için önerilmiş olup

destekleyici olarak kullanılabilmekle birlikte klinik pratikte hiçbirisi tek tanısal ölçüt olarak yaygın kabul görmemiştir (8, 154). Bu nedenle HLH hastalarının çalışmaya dâhil edilmesinde tek bir kriter yerine hastayı takip eden Pediatrik Romatoloji ve Pediatrik Hematoloji bölümleri tarafından hastaya klinik olarak HLH tanısı konulması gerekli ve yeterli kabul edilmiştir. Tekrarlayan MAS atakları olan hastalarda çalışma dönemi içerisindeki ilk atakları çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastalarda organ tutulumları için belirtiler, klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları göz önünde bulundurulmuştur. Hastalarda taşikardi veya hipotansiyon saptanması, troponin yüksekliği ile yeni gelişen veya kötüleşen EKO bulguları (birinci derece veya daha ileri kapak yetmezlikleri, sistolik fonksiyonlarda azalma [ejeksiyon fraksiyonu<55], bölgesel hipokinezi, kalp boşluklarında genişleme ve/veya hipertrofi bulguları, perikardiyal efüzyon, miyokardit ve/veya perikardit bulguları, koroner arterlerde dilatasyon) kardiyak tutulum lehine değerlendirilmiştir. Pozitif inotropik tedavi gerektiren dolaşım bozukluğu ve/veya hipotansiyon dekompanse şok olarak ifade edilmiştir. Koroner arter tutulumu için *American Heart Association* (AHA) z-skor sınıflandırması kullanılmıştır (288). Bu doğrultuda z-skor <2 tutulum yok,  $\geq 2.5$  anevrizma ve ikisi arasındaki değerler dilatasyon olarak tanımlanmıştır.

Gastrointestinal sistem tutulumu bulantı ve/veya kusma, karın ağrısı, ishal yakınmaları, hepatiti işaret eden laboratuvar bulguları, pozitif abdominal görüntüleme bulgularından (organomegali, serbest sıvı, hepatit, safra kesesi hidropsu, perikolestatik ödem, bağırsak duvar kalınlık artışı, apandisit) bir veya birkaçının bir arada olması olarak tanımlanmıştır.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc. Chicago IL) v23 ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma (SS), normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (*interquartile range*, IQR) kullanılmıştır.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Student-t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

İki veya daha fazla bağımsız grupta frekans verilerinin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Ki-kare testinde hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen hasta sayısının beşin altında olması halinde Fischer's Exact Test sonuçları kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ile ordinal değişkenler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Proje önerisi, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.06.2020 tarihinde gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. (Proje No: GO 20/548, Karar No: 2020/11-09)

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya Mart 2020-Mart 2022 arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalları'nda takipli MIS-C tanılı 123 hasta ve Ocak 2013-Mart 2022 arasında Çocuk Romatoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli olan HLH tanılı 0-18 yaş arasındaki 198 hasta dâhil edilmiştir.

Hemofagositik lenfhistiyositoz tanılı hastaların %13,1'ini (26 hasta) primer HLH hastaları ve %86,9'unu (172 hasta) sekonder HLH hastaları oluşturmuştur. HLH hastalarının dağılımı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hemofagositik lenfhistiyositoz tanılı hastaların dağılımı (toplam hasta sayısı 198)

| HLH tipi     | n (%)      |
|--------------|------------|
| Primer HLH   | 26 (13,1)  |
| Sekonder HLH | 172 (86,9) |
| • E-HLH      | 71 (35,9)  |
| • MAS        | 44 (22,2)  |
| • M-HLH      | 36 (18,2)  |
| • Diğer-HLH  | 21 (10,6)  |

E-HLH: Enfeksiyon ilişkili HLH; HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz; M-HLH: Malignite ilişkili HLH; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

Hastaların HLH tanısı için önerilen farklı tanı ve sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmesi Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Primer HLH hastalarının %88,5'i (23 hasta) ve sekonder HLH hastalarının %65,1'i (112 hasta) H skoru için tanısal eşik değer olarak önerilen 169 puanın üzerinde bir puana sahipken sadece altı (%4,9) MIS-C hastasının bu eşik değerinin üzerinde H skoru puanı aldığı tespit edilmiştir. MAS hastalarının tamamı 2016 sJIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşılamaktadır. Ayrıca, H skoru pozitifliği (>169 puan) en düşük (%52,3) olan sekonder HLH grubu da MAS grubu olarak tespit edilmiştir. MIS-C hastalarının ise %20,3'ünün (25 hasta) 2016 sJIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Ferritin/ESH oranı için  $\geq 21,5$  değerinin sJIA'ya sekonder MAS hastalarında yaklaşık %80 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (244). Primer ve sekonder HLH hastalarının sırasıyla %96,2 (25 hasta) ve %93,6'sında (161 hasta) ferritin/ESH oranının  $\geq 21,5$  olduğu gösterilmiştir. MAS hastaları için ise bu oran %84,1 olarak tespit edilmiştir.

Altta yatan romatolojik hastalık sJIA olan MAS hastalarında bu oran %82,8 (24/29 hasta), diğer MAS hastalarında ise %86,7 (13/15 hasta) olarak tespit edilmiştir (p=1,000).

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanımlı hastalar klasik ve atipik KH açısından *American Heart Association* (AHA) 2017 önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir (101). Hastaların %13'ünün (16 hasta) klasik KH, %27,6'sının (34 hasta) ise atipik KH kriterlerini karşıladığı saptanmıştır.

**Tablo 4.2.** Hastaların farklı tanı ve sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmesi

| Hasta grupları           | H skoru, ortanca (IQR) | H skoru >169, n (%) | 2016 sJIA/MAS sınıflandırma kriterini karşılama, n (%) | Ferritin/ESH $\geq$ 21,5 |
|--------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|
| Primer HLH               | 223 (67)               | 23 (88,5)           | 21 (80,8)                                              | 25 (96,2)                |
| Sekonder HLH             | 186 (46)               | 112 (65,1)          | 154 (89,5)                                             | 161 (93,6)               |
| • M-HLH                  | 196 (51)               | 27 (75)             | 27 (75)                                                | 36 (100)                 |
| • MAS                    | 179 (51)               | 23 (52,3)           | 44 (100)                                               | 37 (84,1)                |
| • E-HLH                  | 185 (46)               | 46 (64,8)           | 66 (93)                                                | 68 (95,8)                |
| • Diğer-HLH              | 187 (57)               | 16 (76,2)           | 17 (81)                                                | 20 (95,2)                |
| HLH (primer ve sekonder) | 189 (58)               | 135 (68,2)          | 175 (88,4)                                             | 186 (93,9)               |
| MIS-C                    | 96 (59)                | 6 (4,9)             | 25 (20,3)                                              | 43 (35)                  |

E-HLH: Enfeksiyon ilişkili HLH; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz; M-HLH: Malignite ilişkili HLH; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; sJIA: sistemik juvenil idiopatik artrit

Primer HLH hastalarının %53,8'ini (14 hasta) mutasyon pozitif hastalar oluşturmuştur. Mutasyon pozitif hastaların yarısından fazlasında *STX11* (5 hasta) veya *PRF1* (3 hasta) mutasyonu tespit edilmiştir. Primer HLH hastalarının dağılımı Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Primer hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarının dağılımı (toplam hasta sayısı 26)

| HLH tipi                               | n (%)     |
|----------------------------------------|-----------|
| Mutasyon pozitif                       | 14 (53,8) |
| • F-HLH 2 ( <i>PRF1</i> )              | 3 (11,5)  |
| • F-HLH 3 ( <i>UNDC13D</i> )           | 1 (3,8)   |
| • F-HLH 4 ( <i>STX11</i> )             | 5 (19,2)  |
| • F-HLH 5 ( <i>STXBP2</i> )            | 1 (3,8)   |
| • Griscelli sendromu ( <i>RAB27A</i> ) | 3 (11,5)  |
| • XLP2 ( <i>BIRC4</i> )                | 1 (3,8)   |
| Mutasyon negatif veya bilinmiyor       | 12 (46,2) |

F-HLH: Ailesel HLH HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz; XLP: X-linked lenfoproliferatif hastalık

Primer HLH tanılı 10 hastada (%38,5) tanı anında MSS tutulumu saptanmıştır. İki hastada ise izlemde MSS gelişmiştir. Primer HLH hastalarında herhangi bir dönemde MSS tutulumu görülme oranı %46,2 (12 hasta) olarak tespit edilmiştir.

Sekonder HLH hastaları içerisindeki en büyük grup, E-HLH hastaları (71 hasta) olup tüm HLH'lerin %35,9'unu, sekonder HLH'lerin %41,3'ünü oluşturmaktadır. Bu hastaların %52,1'inde (37 hasta) virüsler, %19,7'sinde (14 hasta) bakteriler ve %9,9'unda (7 hasta) mantarlar tetikleyici olarak tespit edilmiştir. Hastaların %18,3'ünde (13 hasta) ise etken tespit edilememiştir. Bu grupta solunum yolu virüsleri (%16,9), Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virüsü (%15,5) ve EBV (%11,3) en sık tetikleyiciler olarak gösterilmiştir.

Makrofaj aktivasyon sendromu grubu (44 hasta) tüm HLH'lerin %22,2'sini ve sekonder HLH'lerin %25,6'sını oluşturmaktadır. Sistemik JIA, MAS hastalarında altta yatan en sık romatolojik hastalık (%65,9) olarak tespit edilmiştir. Bunu %13,6 ile SLE izlemiştir. MAS hastalarında altta yatan romatolojik hastalıkların dağılımı Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Makrofaj aktivasyon sendromu hastalarında altta yatan romatolojik hastalıklar

| Hastalık                           | n (%)     |
|------------------------------------|-----------|
| Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit | 29 (65,9) |
| Sistemik Lupus eritematozus        | 6 (13,6)  |
| Kawasaki hastalığı                 | 2 (4,5)   |
| Juvenil dermatomiyozit             | 1 (2,3)   |
| HIDS                               | 1 (2,3)   |
| ADA2 eksikliği                     | 1 (2,3)   |
| Lökositoklastik vaskülit           | 1 (2,3)   |
| Miks bağ doku hastalığı            | 1 (2,3)   |
| Otoimmün hepatit                   | 1 (2,3)   |
| PAN                                | 1 (2,3)   |

ADA: Adenozin deaminaz; HIDS: Hiperimmünglobülin D Sendromu; PAN: Poliarteritis nodoza

Malignite ilişkili HLH hastaları (36 hasta) tüm HLH'lerin %18,2'sini ve sekonder HLH'lerin %20,9'unu oluşturmaktadır. Bu hastaların yarısında, bir malignite tanısı ile takipliyken izleminde, diğer yarısında ise ilk başvuru kliniği olarak HLH saptanmıştı. M-HLH'lerin %75'i (27 hasta) hematolojik malignite zemininde gelişmişti. Hematolojik malignitelerin yaklaşık yarısını (14 hasta) lenfomalar oluşturmaktaydı. T ve B hücreli lenfomalar eşit orandaydı. Hastaların %36,1'inde (13 hasta) lösemi tespit edilmiş olup bunların yarıdan fazlasını (8 hasta) ALL hastaları

oluşturmaktaydı. M-HLH'lerin %16,7'si (6 hasta) solid tümör zemininde gelişmiş olup bu maligniteler arasında Wilms tümörü, medüllablastom, nöroblastom, Ewing sarkom, osteosarkom ve rabdomyosarkom yer almaktaydı. M-HLH hastalarında altta yatan malignitelerin dağılımı Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Malignite ilişkili hemofagositik lenfoblastik lenfositik hastalarında altta yatan malignitelerin dağılımı (toplam hasta sayısı 36)

| <b>Malignite</b>      | <b>n (%)</b> |
|-----------------------|--------------|
| Hematolojik malignite | 27 (75,0)    |
| • Lenfoma             | 14 (38,9)    |
| ○ T hücreli           | 7 (19,4)     |
| ○ B hücreli           | 7 (19,4)     |
| • Lösemi              | 13 (36,1)    |
| ○ ALL                 | 8 (22,2)     |
| ○ AML                 | 4 (11,1)     |
| ○ JMML                | 1 (2,8)      |
| Solid tümör           | 6 (16,7)     |
| Diğer                 | 3 (8,3)      |

ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut miyeloblastik lösemi; HLH: Hemofagositik lenfoblastik lenfositik; JMML: Jüvenil miyelomonositik lösemi

Sekonder HLH hastaları içerisindeki son grup altta yatan malignite veya romatolojik hastalığı olmayan ve bir enfeksiyöz tetikleyici tespit edilemeyen hastaların oluşturduğu “Diğer-HLH” grubudur. Bu grup 21 hasta ile tüm HLH'lerin %10,6'sını ve sekonder HLH'lerin %12,2'sini oluşturmuştur. Bu gruptaki hastaların yaklaşık yarısında (10 hasta) altta yatan metabolik bir hastalık tespit edilmiştir. Lizinürik protein intoleransı en sık (4 hasta) altta yatan metabolik hastalık olmuştur. Bu hastalarda HLH ile ilişkili olduğu düşünülen komorbid hastalıklar ve olası tetikleyiciler Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Sınıflandırılmayan sekonder hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarında (Diğer-HLH) komorbid hastalıklar ve olası tetikleyiciler

| Komorbid hastalık veya olası tetikleyiciler | n (%)      |
|---------------------------------------------|------------|
| Doğuştan metabolik hastalık                 | 10 (47,6)  |
| • Lizinürik protein intoleransı             | 4 (19,0)   |
| • Metil malonik asidemi                     | 2 (9,5)    |
| • Üre siklus defekti                        | 1 (4,8)    |
| • Niemann-Pick tip C                        | 1 (4,8)    |
| • Yağ asidi oksidasyon defekti              | 1 (4,8)    |
| • Mitokondriyal hastalık                    | 1 (4,8)    |
| İmmün yetmezlik                             | 3 (14,3)   |
| HKHN sonrası                                | 2 (9,5)    |
| HÜS izleminde                               | 1 (4,8)    |
| Postoperatif                                | 1 (1 (4,8) |
| Bilinmiyor                                  | 4 (19,0)   |

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli; HÜS: Hemolitik üremik sendrom

Primer HLH hastalarının %30,8'inde (8 hasta), M-HLH hastalarının %58,3'ünde (21 hasta) ve MAS hastalarının ise % 36,3'ünde (16 hasta) bir enfeksiyon odağı veya etkeni tespit edilmiştir. Primer HLH tanılı üç hastada (%11,5) etkenin tespit edilemediği pnömoni saptanmış olup birer hastada EBV, CMV, bocavirüs, rinovirüs, *K. pneumoniae* tespit edilmiştir. M-HLH hastaların %30,6'sında (11 hasta) pnömoni (etken bilinmiyor) tespit edilirken EBV %13,9 (5 hasta) ile en sık tespit edilen enfeksiyon etkeni olmuştur. Bu hasta grubunda üç hastada *E. coli* ve birer hastada CMV, adenovirüs, RSV, *Acinetobacter spp*, *M. tuberculosis*, *C. crusei* tespit edilmiştir. MAS hastalarında da pnömoni (etken bilinmiyor) %43,7 (7 hasta) ile en sık enfeksiyon odağı iken üç hastada rinovirüs, birer hastada tonsillit (etken bilinmiyor), perianal abse (etken bilinmiyor), *Salmonella spp*, influenza B, *E. coli*, *C. albicans* tespit edilmiştir. HLH hastalarında tespit edilen enfeksiyöz tetikleyiciler Tablo 4.7.'de gösterilmiştir. HLH hastalarının %58,6'sında (116 hasta) bir enfeksiyöz tetikleyici saptanmıştır. Bunların %45,7'sinde (53 hasta) virüsler, %19'unda (22 hasta) bakteriler ve %7,8'inde (9 hasta) mantarlar etken olarak tespit edilmiştir. Başta influenza virüsü olmak üzere solunum yolu virüsleri bu gruptaki hastaların büyük bölümünde tespit edilen etkenler olmuştur. EBV %12,1 (14 hasta) ile en sık tetikleyici ajan iken bunu %9,5 (11 hasta) ile KKA virüsü takip etmiştir. Bir enfeksiyon odağı tespit edilen 32 hastada (%27,6) ise enfeksiyon etkeni tespit edilememiştir.

**Tablo 4.7.** Hemofagositik lenfohistiyositoz hastalarında tespit edilen enfeksiyöz tetikleyiciler (toplam hasta sayısı 116)

| Etken                            | n (%)     |
|----------------------------------|-----------|
| Virüsler                         | 53 (45,7) |
| • Solunum yolu virüsleri         | 20 (17,2) |
| ○ İnfluenza                      | 6 (5,2)   |
| ○ Rinovirüs                      | 4 (3,4)   |
| ○ Bocavirüs                      | 3 (2,6)   |
| ○ Metapnomovirüs                 | 2 (1,7)   |
| ○ Adenovirüs                     | 2 (1,7)   |
| ○ Enterovirüs                    | 1 (0,9)   |
| ○ Parainfluenza virüs            | 1 (0,9)   |
| ○ RSV                            | 1 (0,9)   |
| • EBV                            | 14 (12,1) |
| • KKKA virüsü                    | 11 (9,5)  |
| • CMV                            | 5 (4,3)   |
| • Parvovirüs                     | 2 (1,7)   |
| • HSV                            | 1 (0,9)   |
| Bakteriler                       | 22 (19)   |
| • <i>E. coli</i>                 | 4 (3,4)   |
| • Koagülaz negatif stafilokoklar | 3 (2,6)   |
| • <i>M. tuberculosis</i>         | 3 (2,6)   |
| • <i>P. aeruginosa</i>           | 2 (1,7)   |
| • <i>Acinetobacter baumannii</i> | 2 (1,7)   |
| • <i>Salmonella spp.</i>         | 2 (1,7)   |
| • <i>K. pneumoniae</i>           | 2 (1,7)   |
| • <i>Aeromonas sabria</i>        | 1 (0,9)   |
| • <i>Brucella spp.</i>           | 1 (0,9)   |
| • <i>S. aureus</i>               | 1 (0,9)   |
| • <i>S. maltophilia</i>          | 1 (0,9)   |
| Mantarlar                        | 9 (7,8)   |
| • <i>Candida spp.</i>            | 5 (4,3)   |
| • <i>Aspergillus spp.</i>        | 4 (3,4)   |
| Etken bilinmiyor                 | 32 (27,6) |

EBV: Epstein-Barr virüsü; CMV: Sitomegalovirüs; HSV: Herpes simpleks virüs; KKKA: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi RSV: Respiratuar sinsityal virüs

Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom (MIS-C) tanılı hastaların ortanca (IQR) yaşı 8,5 (7,7) yıl iken primer HLH tanılı hastaların ortanca (IQR) yaşı 0,5 (2,1) yıl, sekonder HLH tanılı hastaların ortanca (IQR) yaşı 7,5 (11,8) yıl olarak bulunmuştur. Primer HLH hastalarının %73,1'i (19 hasta) iki yaş altında tanı alırken sekonder HLH tanılı hastaların %72,1'i (124 hasta) ve MIS-C tanılı hastaların %93,5'i (115 hasta) iki yaş üzerinde tanı almıştır. Primer HLH hastalarını tanı yaşı hem sekonder HLH hem de MIS-C hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (her ikisi için  $p<0,001$ ). MIS-C ve sekonder HLH tanılı hastaların tanı yaşları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,066$ ). MIS-C ve HLH

alt gruplarında yer alan hastalara ait klinik ve demografik özellikler Tablo 4.8.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.8.** Hastaların klinik ve demografik özellikleri

| Bulgu veya belirti                             | MIS-C<br>n=123 | Primer<br>HLH<br>n=26 | E-HLH<br>n=71 | MAS<br>n=44    | M-HLH<br>n=36  | Diğer-<br>HLH<br>n=21 | p<br>değeri |
|------------------------------------------------|----------------|-----------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------------|-------------|
| Yaş (yıl), ortanca (IQR)                       | 8,5 (7,7)      | 0,5 (2,1)             | 7,1<br>(11,1) | 11 (9,6)       | 8 (11,1)       | 0,9 (5,0)             | <0,001      |
| Erkek, n (%)                                   | 79 (64,2)      | 17 (65,4)             | 45 (63,4)     | 20 (45,5)      | 26 (72,2)      | 10 (47,6)             | 0,114       |
| Anne-baba akraba veya aynı köyden, n (%)       | 22 (17,9)      | 20 (76,9)             | 30 (42,2)     | 13 (29,5)      | 7 (19,5)       | 15 (71,5)             | <0,001      |
| Kardeş ölümü, n (%)                            | -              | 9 (34,6)              | 12 (16,9)     | 2 (4,5)        | -              | 7 (33,3)              | <0,001      |
| Ateş, n (%)                                    | 123<br>(100)   | 26 (100)              | 64 (90,1)     | 44 (100)       | 33 (91,7)      | 10 (47,6)             | <0,001      |
| Ateş süresi ≥ 3 gün, n (%)                     | 109<br>(88,6)  | 24 (92,3)             | 59 (83,1)     | 75             | 32 (88,9)      | 8 (38,1)              | 0,392       |
| Döküntü, n (%)                                 | 67 (54,5)      | 3 (11,5)              | 15 (21,1)     | 23 (52,3)      | 7 (19,4)       | 5 (23,8)              | <0,001      |
| Lenfadenopati, n (%)                           | 34 (27,6)      | 3 (11,5)              | 10 (14,1)     | 8 (18,2)       | 10 (27,8)      | 3 (14,3)              | 0,134       |
| Konjonktivit, n (%)                            | 78 (63,4)      | -                     | 6 (8,5)       | 1 (2,3)        | -              | -                     | <0,001      |
| Oral mukoza değişiklikleri, n (%)              | 65 (52,8)      | -                     | -             | 2 (4,5)        | -              | -                     | <0,001      |
| El veya ayakta ödem, n (%)                     | 13 (10,6)      | -                     | 1 (1,4)       | 5 (11,4)       | 1 (2,8)        | -                     | 0,030       |
| Ciltte soyulma (el, ayak veya perianal), n (%) | 3 (2,4)        | -                     | 1 (1,4)       | -              | -              | -                     | 0,946       |
| Gastrointestinal sistem yakınması, n (%)       | 92 (74,8)      | 8 (30,8)              | 24 (33,8)     | 11 (25)        | 14 (38,9)      | 3 (14,3)              | <0,001      |
| • Karın ağrısı, n (%)                          | 58 (47,2)      | 1 (3,8)               | 9 (12,7)      | 6 (13,6)       | 5 (13,9)       | -                     | <0,001      |
| • Bulantı, n (%)                               | 12 (9,8)       | -                     | 4 (5,6)       | 1 (2,3)        | 1 (2,8)        | 1 (4,8)               | 0,362       |
| • Kusma, n (%)                                 | 42 (34,1)      | 4 (15,4)              | 12 (16,9)     | 3 (6,8)        | 5 (13,9)       | 3 (14,3)              | 0,001       |
| • İshal, n (%)                                 | 53 (43,1)      | 5 (19,2)              | 15 (21,1)     | 3 (6,8)        | 8 (22,2)       | 2 (9,5)               | <0,001      |
| Hepatomegali, n (%)                            | 18 (14,6)      | 25 (96,2)             | 40 (56,3)     | 20 (45,5)      | 26 (72,2)      | 14 (66,7)             | <0,001      |
| Splenomegali, n (%)                            | 8 (6,5)        | 25 (96,2)             | 27 (38)       | 13 (29,5)      | 22 (61,1)      | 10 (47,6)             | <0,001      |
| Hepatosplenomegali, n (%)                      | 6 (4,9)        | 25 (96,2)             | 22 (31)       | 10 (22,7)      | 21 (58,3)      | 9 (42,9)              | <0,001      |
| Miyalji, n (%)                                 | 5 (4,1)        | -                     | 1 (1,4)       | 8 (18,2)       | 2 (5,6)        | 1 (4,8)               | 0,008       |
| Artrit, n (%)                                  | 1 (0,8)        | -                     | -             | 6 (13,6)       | 1 (2,8)        | -                     | <0,001      |
| Artralji, n (%)                                | 2 (1,6)        | -                     | 3 (4,2)       | 13 (29,5)      | 2 (5,6)        | -                     | <0,001      |
| Respiratuar yakınmalar, n (%)                  | 42 (34,1)      | 12 (46,2)             | 33 (46,5)     | 13 (29,5)      | 20 (55,6)      | 8 (38,1)              | 0,106       |
| • Dispne, n (%)                                | 28 (22,8)      | 8 (30,8)              | 27 (38)       | 10 (22,7)      | 14 (38,9)      | 6 (28,6)              | 0,172       |
| • Öksürük, n (%)                               | 17 (13,8)      | 8 (30,8)              | 14 (19,7)     | 9 (20,5)       | 11 (30,6)      | 3 (14,3)              | 0,163       |
| • Takipne, n (%)                               | 25 (20,3)      | 11 (42,3)             | 31 (43,7)     | 11 (25)        | 19 (52,8)      | 7 (33,3)              | 0,001       |
| Plevral efüzyon, n (%)                         | 15 (12,2)      | 3 (11,5)              | 9 (12,7)      | 9 (20,5)       | 9 (25)         | 3 (14,3)              | 0,395       |
| Nörolojik sistem bulgusu, n (%)                | 21 (17,1)      | 4 (15,4)              | 11 (15,5)     | 5 (11,4)       | 6 (16,7)       | 3 (14,3)              | 0,973       |
| • Konvülsiyon, n (%)                           | 1 (0,8)        | 2 (7,7)               | 3 (4,2)       | 1 (2,3)        | 2 (5,6)        | 2 (9,5)               | 0,070       |
| • Baş ağrısı, n (%)                            | 13 (10,6)      | -                     | 2 (2,8)       | 2 (4,5)        | 1 (2,8)        | -                     | 0,138       |
| • Senkop, n (%)                                | 2 (1,6)        | -                     | -             | 1 (2,3)        | -              | -                     | 0,830       |
| • Letarji, n (%)                               | 4 (3,3)        | 2 (7,7)               | 8 (11,3)      | 1 (2,3)        | 3 (8,3)        | 3 (14,3)              | 0,085       |
| Tanı sonrası yatış süresi (gün), ortanca (IQR) | 6 (3)          | 32 (28)               | 13 (20)       | 11,5<br>(21,0) | 28,5<br>(37,0) | 26 (32)               | <0,001      |

E-HLH: Enfeksiyon ilişkili HLH; HLH: Hemofagositik lenfositik lenfositik; IQR: Çeyrekler arası aralık; M-HLH: Malignite ilişkili HLH; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom

Primer HLH hastalarında anne-baba akrabalığı oranı %65,4 olarak tespit edilmiştir. Anne ve babanın aynı köyden olması eklendiğinde bu oranın %76,9'a yükseldiği görülmüştür. Primer HLH hastalarında bu oranın sekonder HLH ve MIS-C hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu (her ikisi için  $p<0,001$ ) gösterilmiştir.

Primer HLH'de kardeş ölüm öyküsü sekonder HLH'ye göre anlamlı olarak ( $p=0,007$ ) daha yüksek tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 4.8).

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastaların %15,4'ünde (19 hasta) herhangi bir komorbidite tespit edilmiştir. Astım %4,1 (beş hasta) ile en sık komorbid hastalık olarak saptanmıştır. MIS-C hastalarında saptanan komorbiditelerin dağılımı Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarında komorbiditelerinin dağılımı (toplam hasta sayısı 19)

| Komorbidite                                 | n (%)   |
|---------------------------------------------|---------|
| Astım                                       | 5 (4,1) |
| Alerjik rinit                               | 2 (1,6) |
| Lenfoma                                     | 2 (1,6) |
| Akut miyeloid lösemi                        | 1 (0,8) |
| Rabdomiyosarkom                             | 1 (0,8) |
| Ailevi Akdeniz Ateşi                        | 1 (0,8) |
| Juvenil dermatomiyozit                      | 1 (0,8) |
| LRBA eksikliği                              | 1 (0,8) |
| Tip 1 diyabetes mellitus                    | 1 (0,8) |
| Osteopetrozis                               | 1 (0,8) |
| İntestinal akciğer hastalığı                | 1 (0,8) |
| Asperger sendromu                           | 1 (0,8) |
| Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu | 1 (0,8) |

Ateş MIS-C, primer HLH ve MAS hastalarının tamamında mevcut iken diğer sekonder HLH hastalarının %83,6'ında (107 hasta) mevcuttu. MIS-C hastalarında ortalama ateş süresi beş gün iken HLH hastalarında ortalama ateş süresi altı gün olup, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ( $p=0,009$ ). MIS-C hastalarının %88,6'sında (109 hasta) üç gün veya daha uzun süreli ateş mevcut iken HLH grubunda bu oran %78,8 (156 hasta) olarak bulunmuştur ( $p=0,56$ ).

Döküntü MIS-C hastalarının %54,5'inde (67 hasta) ve MAS hastalarının %52,3'ünde (23 hasta) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır

( $p=0,802$ ). MAS hastaları dışlandığı takdirde HLH hastalarının yalnızca %19,5'inde (30 hasta) döküntü saptanmış olup MIS-C grubu ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). MAS hastalarındaki döküntü sıklığı diğer sekonder HLH grupları ve primer HLH grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmış ve her biri için fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MIS-C hastalarının yaklaşık yarısında (%48,8), HLH hastalarının ise %20,7'sinde (41 hasta) maküler veya makülopapüler döküntü tespit edilmiştir. MIS-C grubunda dört hastada (%3,3) ürtikeryal, üç hastada (%2,4) eritemli plak, iki hastada (%1,6) ise malar rash saptanmıştır. HLH hastalarında saptanan diğer döküntü karakterleri arasında ürtikeryal, retiküler, egzematöz, papüler ve püstüler döküntüler yer almıştır.

Nörolojik sistem belirti ve bulguları MIS-C ve HLH hastalarında benzer oranlarda (sırası ile %17,1 ve %14,6) tespit edilmiştir ( $p=0,560$ ). MIS-C hastalarında baş ağrısı (%10,6), HLH hastalarında ise letarji (%8,6) en sık görülen belirti veya bulgu olarak saptanmıştır.

Oral mukozal değişiklikler HLH tanılı sadece iki hastada tespit edilmiştir. Her iki hasta da MAS grubunda yer almakta olup bir hastada KH zemininde diğerinde ise sJIA zemininde MAS gelişmiştir. Bir hastada kırmızı çilek dili, bir hastada kızamık dudaklar saptanmıştır. MIS-C hastalarının ise %52,8'inde (65 hasta) oral mukozal değişiklikler tespit edilmiştir. Beyaz çilek dili %19,5 (24 hasta) ile en sık saptanan değişiklik olmuştur. Kırmızı çilek dili ise hastaların %14,6'sında (18 hasta) tespit edilmiştir. Kızamık dudaklar ve kuru çatlak dudaklar 18'er (%14,6) hastada tek başına veya çilek dili ile beraber olarak tespit edilmiştir.

Respiratuar yakınmalar MIS-C hastalarında %34,1 (42 hasta), HLH hastalarında ise %43,4 (86 hasta) oranında tespit edilmiş olup anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0,098$ ). Ancak takipne ve öksürük yakınmalarının HLH hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Plevral efüzyon MIS-C hastalarının %12,2'sinde (15 hasta) ve HLH hastalarının %16,7'sinde (33 hasta) tespit edilmiştir ( $p=0,275$ ). MIS-C hastalarının tamamına akciğer radyografisi çekilmiş olup hastaların %12,2'sinde (15 hasta) infiltrasyon veya konsolidasyon tespit edilmiştir. Toraks BT MIS-C hastalarının %22'sinde (27 hasta) uygulanmış olup bu hastaların yaklaşık yarısında (14 hasta) buzlu cam görünümü izlenmiştir. Diğer toraks BT bulguları arasında plevral efüzyon (11/27 hasta, %40,7),

atelektazi (10/27 hasta, %37), nodüler infiltrasyon (4/27 hasta, %14,8), mediastinal/hiler lenfadenopati (3/27 hasta, %11,1) yer almıştır.

Herhangi bir gastrointestinal sistem yakınması, MIS-C hastalarında (92 hasta; %74,8), HLH hastalarına göre (60 hasta; %30,3) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık olarak tespit edilmiştir. ( $p<0,001$ ). Primer ve sekonder HLH hastalarında ise bu oranın benzer olduğu (sırası ile %30,8 ve 30,2) görülmüştür. MIS-C hastalarında karın ağrısı (%47,2) ve ishal (%43,1) en sık yakınmalar iken HLH hastalarında ise ishal (%16,7) ve kusmanın (%13,6) en sık yakınmalar olduğu gösterilmiştir.

Hepatomegali veya splenomegali MIS-C hastalarının %16,3'ünde (20 hasta), sekonder HLH hastalarının ise %64'ünde (110 hasta) tespit edilmiştir. Primer HLH hastalarının ise neredeyse tamamında (%96,2) ve M-HLH hastalarının %58,3'ünde hepatosplenomegali tespit edilmiştir. Bu oran MIS-C hastalarında %4,9 (altı hasta) ve M-HLH grubu dışındaki sekonder HLH hastalarında %30,1 (41 hasta) olarak bulunmuştur.

Artrit MIS-C grubunda sadece bir hastada (%0,8) tespit edilmiştir. HLH grubunda ise altısı MAS grubunda olmak üzere toplam yedi hastada (%3,5) artrit tespit edilmiştir ( $p=0,160$ ). Artralji ise MIS-C grubunda iki hastada (%1,6) ve 13'ü MAS grubunda olmak üzere HLH grubundaki 18 hastada izlenmiştir ( $p=0,007$ ). MAS hastalarında MIS-C hastalarına göre artrit ve artraljinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ).

Hemofagositik lenfhistiyositoz tanılı hastaların %16,2'sinde (32 hasta) kanama bulgusu saptanmıştır. Hastaların %7,6'sında (15 hasta) tespit edilen peteşi/ekimoz en sık hemorajik bulgu iken sekizer hastada (%4) GİS ve pulmoner kanama, üç hastada kranial kanama saptanmıştır.

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastaların tamamına SARS-CoV-2 PCR testi yapılmış olup, PCR yalnızca 10 hastada (%8,1) pozitif saptanmıştır. Hastaların %87'sinde (107 hasta) SARS-CoV-2 IgG antikoru pozitif saptanmış olup geri kalan altı hastada (%4,9) son iki ile altı hafta arasında PCR ile gösterilmiş COVID-19 öyküsü mevcuttu. Tablo 4.10.'da SARS-CoV-2 PCR testi sonucunun kliniğe etkisi incelenmiştir. PCR pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık olarak respiratuar yakınma ve entübasyon gereksinimi olan solunum yetmezliği saptanmıştır. Kardiyak tutulum ise her iki grupta

benzer oranlarda izlenmiştir. Her iki grupta YBÜ yatış oranları benzer olmakla birlikte PCR pozitif grupta hastane ve YBÜ yatış sürelerinin daha uzun olduğu (sırasıyla p değeri 0,009 ve 0,041) görülmüştür.

**Tablo 4.10.** SARS-CoV-2 PCR sonucunun kliniğe etkisinin incelenmesi

| Klinik bulgular ve tedaviler                     | SARS-CoV-2 PCR pozitif<br>n=10 | SARS-CoV-2 PCR negatif<br>n=113 | p değeri |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------|
| Kardiyak tutulum, n (%)                          | 7 (70)                         | 87 (77)                         | 0,699    |
| • Hipotansiyon (tanıda), n (%)                   | 2 (20)                         | 45 (39,8)                       | 0,315    |
| • Pozitif inotropik tedavi, n (%)                | 3 (30)                         | 39 (34,5)                       | 1,000    |
| Respiratuar yakınmalar, n (%)                    | 8 (80)                         | 34 (30,1)                       | 0,003    |
| • Dispne, n (%)                                  | 7 (70)                         | 21 (18,6)                       | 0,001    |
| • Öksürük, n (%)                                 | 6 (60)                         | 11 (9,7)                        | <0,001   |
| • Takipne, n (%)                                 | 6 (60)                         | 19 (16,8)                       | 0,005    |
| Solunum desteği, n (%)                           | 6 (60)                         | 31 (27,4)                       | 0,065    |
| • Oksijen desteği, n (%)                         | 6 (60)                         | 31 (27,4)                       | 0,065    |
| • Non-invaziv MV, n (%)                          | 3 (30)                         | 12 (10,6)                       | 0,104    |
| • İnvaziv MV, n (%)                              | 4 (40)                         | 8 (7,1)                         | 0,008    |
| ECMO, n (%)                                      | 1 (10)                         | 1 (0,9)                         | 0,157    |
| Yoğun bakım yatışı, n (%)                        | 2 (20)                         | 28 (24,8)                       | 1,000    |
| Yoğun bakım yatış süresi (gün),<br>ortanca (IQR) | 24,5 (3,0)                     | 4 (4)                           | 0,041    |
| Yatış süresi (gün), ortanca (IQR)                | 18 (28)                        | 6 (3)                           | 0,009    |

ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu; IQR: Çeyrekler arası aralık; MV: Mekanik ventilasyon

Zaman içerisinde SARS-CoV-2 virüsünün genomunda meydana gelen mutasyonlar farklı varyantların ortaya çıkmasına neden olmuştur (289). CDC'nin varyant prevalansına ilişkin verileri ve MIS-C'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takip eden 2-6 hafta sonra ortaya çıkması göz önüne alınarak MIS-C hastaları üç gruba ayrılmıştır. Bu üç gruba ait klinik özellikler Tablo 4.11.'de gösterilmiştir. Omicron grubunda az sayıda hastanın bulunması nedeni ile istatistiksel analize dâhil edilmemiştir. Alfa ve delta grupları karşılaştırılarak p değeri elde edilmiştir. KH benzeri bulgular arasında yer alan konjonktivit ve oral mukoza değişikliklerinin delta grubunda alfa grubuna göre daha sık olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,034$  ve  $p=0,002$ ). Alfa ve delta grupları arasında GİS, respiratuar ve nörolojik sistem yakınmaları ile KVS tutulumu açısından fark saptanmamıştır. Yüksek doz steroid tedavisi delta grubunda alfa grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla kullanılmış olup bu grupta kullanılan kümülatif steroid dozunun da daha yüksek

olduğu tespit edilmiştir. YBÜ yatış oranı, YBÜ ve hastane yatış süresi alfa grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ölümünün tamamı alfa grubunda izlenmiştir.

**Tablo 4.11.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarının klinik özelliklerinin yıllar içerisindeki değişimi

|                                                           | Alfa (1 Nisan 2020-15 Ağustos 2021) | Delta (16 Ağustos 2021-15 Şubat 2022) | Omicron (16 Şubat 2022-31 Mart 2022) | p değeri* |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| Hasta sayısı (%)                                          | 79 (64,2)                           | 37 (30,1)                             | 7 (5,7)                              | -         |
| Yaş (yıl), ortanca (IQR)                                  | 8,6 (8,0)                           | 9,4 (6,2)                             | 3,7 (3,5)                            | 0,566     |
| Erkek, n (%)                                              | 48 (60,8)                           | 27 (73)                               | 4 (57,1)                             | 0,200     |
| Ateş süresi $\geq 3$ gün, n (%)                           | 69 (87,3)                           | 34 (91,9)                             | 6 (85,7)                             | 0,546     |
| Döküntü, n (%)                                            | 40 (50,6)                           | 21 (56,8)                             | 6 (85,7)                             | 0,538     |
| Lenfadenopati, n (%)                                      | 17 (21,5)                           | 12 (32,4)                             | 5 (71,4)                             | 0,206     |
| Konjonktivit, n (%)                                       | 46 (58,2)                           | 29 (78,4)                             | 3 (42,9)                             | 0,034     |
| Oral mukoza değişiklikleri, n (%)                         | 33 (41,8)                           | 27 (73)                               | 5 (71,4)                             | 0,002     |
| El veya ayakta ödem, n (%)                                | 8 (10,1)                            | 5 (13,4)                              | -                                    | 0,753     |
| Ciltte soyulma (el, ayak veya perianal), n (%)            | 2 (2,5)                             | 1 (2,7)                               | -                                    | 1,000     |
| Gastrointestinal sistem yakınması, n (%)                  | 60 (75,9)                           | 26 (70,3)                             | 6 (85,7)                             | 0,515     |
| Respiratuar yakınmalar, n (%)                             | 28 (35,4)                           | 12 (32,4)                             | 2 (28,6)                             | 0,751     |
| Oksijen desteği, n (%)                                    | 28 (35,4)                           | 9 (24,3)                              | -                                    | 0,231     |
| İnvaziv mekanik ventilasyon desteği, n (%)                | 11 (13,9)                           | 1 (2,7)                               | -                                    | 0,100     |
| Nörolojik sistem yakınma veya bulgusu, n (%)              | 15 (19)                             | 6 (16,2)                              | -                                    | 0,718     |
| Kardiyovasküler sistem tutulumu, n (%)                    | 64 (81)                             | 26 (70,3)                             | 4 (57,1)                             | 0,196     |
| • EKO bulgusu, n (%)                                      | 54 (68,4)                           | 21 (56,8)                             | 2 (28,6)                             | 0,216     |
| • Troponin yüksekliği, n (%)                              | 34 (43)                             | 15 (40,5)                             | 2 (28,6)                             | 0,800     |
| • Hipotansiyon, n (%)                                     | 34 (43)                             | 12 (32,4)                             | 1 (14,3)                             | 0,276     |
| • Dekompanse şok, n (%)                                   | 31 (39,2)                           | 11 (29,7)                             | -                                    | 0,321     |
| Steroid tedavisi, n (%)                                   | 74 (93,7)                           | 37 (100)                              | 7 (100)                              | 0,176     |
| Yüksek doz steroid tedavisi, n (%)                        | 14 (17,7)                           | 15 (40,5)                             | -                                    | 0,008     |
| Kümülatif steroid dozu (mg/kg prednizolon), ortanca (IQR) | 12,5 (30,9)                         | 25 (117,5)                            | 15 (5)                               | 0,007     |
| Anakinra, n (%)                                           | 51 (64,6)                           | 24 (64,9)                             | 2 (28,6)                             | 0,974     |
| Plazma değişimi, n (%)                                    | 23 (29,1)                           | 5 (13,5)                              | -                                    | 0,067     |
| YBÜ yatışı, n (%)                                         | 25 (31,6)                           | 5 (13,5)                              | -                                    | 0,038     |
| YBÜ yatış süresi, ortanca (IQR)                           | 4 (9)                               | 4 (4)                                 | -                                    | 0,037     |
| Yatış süresi (gün), ortanca (IQR)                         | 7 (5)                               | 6 (3)                                 | 5 (1)                                | 0,044     |
| Ölüm, n (%)                                               | 4 (5,1)                             | -                                     | -                                    | 0,305     |

\* Alfa ve delta gruplarının karşılaştırılması ile elde edilen p değeridir

EKO: Ekokardiyografi; IQR: Çeyrekler arası aralık; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom (MIS-C) hastalarının %47,2'sine (58 hasta) abdomen ultrasonografi ve %16,3'üne (20 hasta) abdomen BT çekilmiştir. Hastaların %44,7'sinde (55 hasta) herhangi bir pozitif ultrasonografi veya BT bulgusu tespit edilmiştir. Serbest sıvı %27,6 (34 hasta) ile en sık görüntüleme bulgusu olarak tespit edilmiştir. MIS-C hastalarında saptanan abdominal görüntüleme bulguları Tablo 4.12.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarında abdominal görüntüleme bulguları

| Bulgu                                | Abdomen USG, n (%)<br>58 (47,2) | Abdomen BT, n (%)<br>20 (16,3) | Abdomen USG veya BT, n (%)<br>68 (55,3) |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|
| Serbest sıvı                         | 28 (22,8)                       | 9 (7,3)                        | 34 (27,6)                               |
| İntraabdominal lenfadenopati         | 12 (9,8)                        | 9 (7,3)                        | 19 (15,4)                               |
| Hepatomegali                         | 12 (9,8)                        | 7 (5,7)                        | 17 (13,8)                               |
| Splenomegali                         | 9 (9,3)                         | 3 (2,4)                        | 10 (8,1)                                |
| Perikolesistik ödem                  | 11 (8,9)                        | 9 (7,3)                        | 19 (15,4)                               |
| İnce bağırsak duvar kalınlık artışı  | 7 (5,7)                         | 2 (1,6)                        | 9 (7,3)                                 |
| Kalın bağırsak duvar kalınlık artışı | 4 (3,3)                         | 3 (2,4)                        | 6 (4,9)                                 |
| İnce bağırsaklarda dilatasyon        | 1 (0,8)                         | 1 (0,8)                        | 2 (1,6)                                 |
| İleus                                | 1 (0,8)                         | -                              | 1 (0,8)                                 |
| Safra çamuru                         | 1 (0,8)                         | -                              | 1 (0,8)                                 |
| Kalın bağırsaklarda dilatasyon       | -                               | 1 (0,8)                        | 1 (0,8)                                 |
| Apandikte inflamasyon                | -                               | 3 (2,4)                        | 3 (2,4)                                 |
| Apandisit                            | -                               | 1 (0,8)                        | 1 (0,8)                                 |
| Dalakta enfarkt                      | -                               | 1 (0,8)                        | 1 (0,8)                                 |

BT: Bilgisayarlı tomografi; USG: Ultrasonografi

Farklı hasta gruplarındaki kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu Tablo 4.13.'te ve MIS-C hastalarındaki KVS tutulumunun HLH hastaları (primer ve sekonder) ve sekonder HLH hastaları ile karşılaştırılması Tablo 4.14.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.13.** Hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumu

| Belirti veya bulgu                | MIS-C, n (%)<br>n=123 | Primer HLH, n (%)<br>n=26 | E-HLH, n (%)<br>n=71 | MAS n (%)<br>n=44 | M-HLH, n (%)<br>n=36 | Diğer-HLH, n (%)<br>n=21 | p değeri |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|----------|
| Kardiyovasküler sistem tutulumu   | 94 (76,4)             | 16 (61,5)                 | 49 (69)              | 22 (50)           | 26 (72,2)            | 13 (61,9)                | 0,037    |
| Klinik ve laboratuvar bulguları   | 73 (59,3)             | 12 (46,2)                 | 43 (60,6)            | 15 (34,1)         | 25 (69,4)            | 7 (33,3)                 | 0,004    |
| • Taşikardi                       | 49 (38,4)             | 12 (46,2)                 | 33 (46,5)            | 15 (34,1)         | 23 (63,9)            | 7 (33,3)                 | 0,089    |
| • Hipotansiyon (tanıda)           | 47 (38,2)             | 5 (19,2)                  | 13 (18,3)            | 7 (15,9)          | 8 (22,7)             | -                        | <0,001   |
| • Dekompanse şok (izlemde)        | 42 (34,1)             | 8 (30,8)                  | 20 (28,2)            | 6 (13,6)          | 10 (27,8)            | 4 (19)                   | 0,171    |
| • Troponin yüksekliği             | 51 (41,5)             | 2 (7,7)                   | 8 (11,3)             | 4 (9,1)           | 2 (5,6)              | -                        | <0,001   |
| Ekokardiyografi bulguları         | 77 (62,6)             | 13 (50)                   | 20 (28,2)            | 13 (29,5)         | 13 (36,1)            | 10 (47,6)                | 0,067    |
| • Kapak yetmezlikleri             | 47 (38,2)             | 6 (23,1)                  | 11 (15,5)            | 5 (11,4)          | 7 (19,4)             | 3 (14,3)                 | 0,078    |
| • Kalp boşluklarında dilatasyon   | 16 (13)               | 3 (11,5)                  | 6 (8,5)              | 4 (9,1)           | 7 (19,4)             | 1 (4,8)                  | 0,754    |
| • Kardiyak hipertrofi             | 3 (2,4)               | 5 (19,2)                  | 4 (5,6)              | 2 (4,5)           | 4 (11,1)             | 6 (28,6)                 | <0,001   |
| • Perikardiyal efüzyon            | 25 (20,3)             | 2 (7,7)                   | 10 (14,1)            | 3 (6,8)           | 9 (25)               | 3 (14,4)                 | 0,445    |
| • Sistolik fonksiyonlarda bozulma | 23 (18,7)             | 2 (7,7)                   | 3 (4,2)              | 2 (4,5)           | 2 (5,6)              | 2 (9,5)                  | 0,144    |
| - Hafif-orta (EF 30-55)           | 21 (17,1)             | -                         | 3 (4,2)              | 2 (4,5)           | 2 (5,6)              | 2 (9,5)                  |          |
| - Ağır (EF<30)                    | 2 (1,6)               | 2 (7,7)                   | -                    | -                 | -                    | -                        |          |
| • Koroner arter tutulumu          | 9 (7,3)               | -                         | -                    | 4 (9,1)           | -                    | -                        | 0,029    |
| - Dilatasyon                      | 7 (5,7)               | -                         | -                    | 1 (2,3)           | -                    | -                        |          |
| - Anevrizma                       | 2 (1,6)               | -                         | -                    | 3 (6,8)           | -                    | -                        |          |

E-HLH: Enfeksiyon ilişkili HLH; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; HLH: Hemofagositik lenfositik sendrom; M-HLH: Malignite ilişkili HLH; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom

Kardiyovasküler sistem tutulumu MIS-C hastalarının %76,4'ünde (94 hasta), HLH hastalarının %63,6'sında (126 hasta) ve sekonder HLH hastalarının %64'ünde (110 hasta) saptanmıştır. MIS-C hastalarında KVS tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.14.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarındaki kardiyovasküler sistem tutulumunun hemofagositik lenfositik lenfositik hasta grupları ile karşılaştırılması

| Belirti veya bulgu                | MIS-C, sayı (%)<br>n=123 | Tüm HLH hastaları, sayı (%)<br>n=198 | Sekonder HLH, sayı (%)<br>n=172 | p <sup>a</sup> değeri | p <sup>b</sup> değeri |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Kardiyovasküler sistem tutulumu   | 94 (76,4)                | 126 (63,6)                           | 110 (64)                        | 0,016                 | 0,022                 |
| Klinik ve laboratuvar bulguları   | 73 (59,3)                | 102 (51,5)                           | 90 (52,3)                       | 0,171                 | 0,232                 |
| • Taşikardi                       | 49 (38,4)                | 90 (45,5)                            | 78 (45,3)                       | 0,323                 | 0,346                 |
| • Hipotansiyon (tanıda)           | 47 (38,2)                | 33 (16,7)                            | 28 (16,3)                       | <0,001                | <0,001                |
| • Dekompanse şok (izlemde)        | 42 (34,1)                | 48 (24,2)                            | 40 (23,3)                       | 0,055                 | 0,004                 |
| • Troponin yüksekliği             | 51 (41,5)                | 16 (8,1)                             | 14 (8,1)                        | <0,001                | 0,016                 |
| Ekokardiyografi bulguları         | 77 (62,6)                | 69 (34,8)                            | 56 (32,6)                       | 0,006                 | 0,004                 |
| • Kapak yetmezlikleri             | 47 (38,2)                | 32 (16,2)                            | 26 (15,1)                       | 0,002                 | 0,002                 |
| • Kalp boşluklarında dilatasyon   | 16 (13)                  | 21 (10,6)                            | 18 (10,5)                       | 0,812                 | 0,788                 |
| • Kardiyak hipertrofi             | 3 (2,4)                  | 21 (10,6)                            | 16 (9,3)                        | <0,001                | <0,001                |
| • Perikardiyal efüzyon            | 25 (20,3)                | 27 (13,6)                            | 25 (14,5)                       | 0,645                 | 0,924                 |
| • Sistolik fonksiyonlarda bozulma | 23 (18,7)                | 11 (5,5)                             | 9 (5,2)                         | 0,003                 | 0,004                 |
| - Hafif-orta (EF 30-55)           | 21 (17,1)                | 9 (4,5)                              | 9 (5,2)                         | -                     | -                     |
| - Ağır (EF<30)                    | 2 (1,6)                  | 2 (1,0)                              | -                               | -                     | -                     |
| • Koroner arter tutulumu          | 9 (7,3)                  | 4 (2)                                | 4 (2,3)                         | 0,075                 | 0,142                 |
| - Dilatasyon                      | 7 (5,7)                  | 1 (0,5)                              | 1 (0,6)                         | -                     | -                     |
| - Anevrizma                       | 2 (1,6)                  | 3 (1,5)                              | 3 (1,7)                         | -                     | -                     |

p<sup>a</sup>: MIS-C ve HLH hastalarının karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri

p<sup>b</sup>: MIS-C ve sekonder HLH hastalarının karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; HLH: Hemofagositik lenfositik lenfositik hasta grupları ile karşılaştırılması sonucu elde edilen p değeri

Kardiyovasküler sistem tutulumunu işaret eden herhangi bir klinik bulgu veya troponin yüksekliği MIS-C hastalarının %59,3'ünde (73 hasta), HLH hastalarının (primer ve sekonder) %51,5'inde ve sekonder HLH hastalarının %52,3'ünde (90 hasta) saptanmış olup anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak tanı anında hipotansiyon ve troponin yüksekliğinin MIS-C hastalarında diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. MIS-C hastalarında izlemde pozitif inotropik tedavi gerektiren dekompanse şok kliniğinin daha yüksek oranda görüldüğü, sekonder HLH hastaları ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0,004) tespit edilmiştir.

Herhangi bir ekokardiyografi bulgusu MIS-C hastalarının %62,6'sında (77 hasta), HLH hastalarının %34,8'sinde (69 hasta) ve sekonder HLH hastalarının %32,6'sında (56 hasta) tespit edilmiştir. Her üç grupta da kapak yetmezlikleri en sık ekokardiyografi bulgusu olup MIS-C hastalarında bunu perikardiyal efüzyon (%20,3) ve sistolik fonksiyonlarda bozulma (%18,7) izlerken HLH hastalarında perikardiyal efüzyon (%13,6) ve kalp boşluklarında dilatasyon (%10,6) izlemiştir. Kapak yetmezlikleri ve sistolik fonksiyonlarda bozulma MIS-C hastalarında HLH ve sekonder HLH hastalarında göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Koroner arter tutulumu MIS-C hastalarında sekonder HLH hastalarına göre daha yüksek oranda (sırasıyla %7,3 ve %2,3) tespit edilmiş olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,142$ ). Koroner arter tutulumu izlenen sekonder HLH hastalarının tamamı MAS grubunda yer almakta olup iki hastada KH ve birer hastada sJIA ve PAN altta yatan romatolojik hastalığı. Sistemik JIA tanılı hastada üç ay içerisinde yapılan kontrol ekokardiyografide dilatasyonun düzeldiği ancak diğer üç hastada anevrizmatik dilatasyonun sebat ettiği görülmüştür. Primer HLH tanılı hiçbir hastada koroner arter tutulumu tespit edilmemiştir.

Tablo 4.15.'te MIS-C, HLH (primer ve sekonder) ve sekonder HLH hastalarının laboratuvar değerleri gösterilmiştir. MIS-C hastalarının tabloda gösterilen laboratuvar değerleri HLH hasta grubu (primer ve sekonder) ve sekonder HLH hasta grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. MIS-C hastalarında diğer iki hasta grubuna göre daha yüksek hemoglobin düzeyi, lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı tespit edilmiştir. Pozitif akut faz reaktanları olan CRP, ESH, prokalsitonin düzeylerinin MIS-C hastalarında diğer iki gruba göre daha yüksek; ferritin ve trigliserit düzeylerinin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. ALT, AST ve LDH düzeyi HLH (primer ve sekonder) ve sekonder HLH hastalarında MIS-C hastalarına göre daha yüksek, albümin düzeyi ise daha düşük bulunmuştur. Troponin ve BNP düzeyleri MIS-C hastalarında diğer iki gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Lenfosit sayısı, IL-6 ve D-dimer düzeyleri için ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. MIS-C ve HLH alt gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.16.'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.15.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastaları ile hemofagositik lenfhistiositoz hastalarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| Değişken, ortanca (IQR)              | MIS-C<br>n=123   | Tüm HLH<br>hastaları<br>n=198 | Sekonder<br>HLH<br>n=172 | p <sup>a</sup><br>değeri | p <sup>b</sup><br>değeri |
|--------------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Hb (g/dL)                            | 11,4 (2,1)       | 9,4 (2,8)                     | 8,5 (2,9)                | <0,001                   | <0,001                   |
| Lökosit (x1000/ $\mu$ L)             | 9,9 (7,9)        | 4,0 (6,4)                     | 3,8 (6,9)                | <0,001                   | <0,001                   |
| Lenfosit (x1000/ $\mu$ L)            | 1,03 (0,91)      | 1,20 (2,20)                   | 1,1 (1,8)                | 0,219                    | 0,864                    |
| Nötrofil (x1000/ $\mu$ L)            | 7,34 (7,43)      | 1,69 (3,50)                   | 1,7 (3,6)                | <0,001                   | <0,001                   |
| Platelet (x1000/ $\mu$ L)            | 176 (159)        | 75 (125)                      | 81 (131)                 | <0,001                   | <0,001                   |
| CRP (mg/dL)                          | 18,32<br>(15,16) | 3,80 (9,67)                   | 3,9 (10,1)               | <0,001                   | <0,001                   |
| ESH (mm/saat)                        | 40 (40)          | 7 (25)                        | 9 (27)                   | <0,001                   | <0,001                   |
| IL-6 (pg/mL)                         | 64,2 (136,1)     | 54,0 (91,6)                   | 54 (91,6)                | 0,356                    | 0,356                    |
| Prokalsitonin (ng/mL)                | 4,59 (13,80)     | 0,75 (1,96)                   | 0,72 (1,99)              | <0,001                   | <0,001                   |
| ALT (U/L)                            | 30 (46)          | 56 (121)                      | 55 (101)                 | <0,001                   | <0,001                   |
| AST (U/L)                            | 36 (38)          | 98 (235)                      | 98 (230)                 | <0,001                   | <0,001                   |
| Sodyum (mEq/L)                       | 134 (5)          | 134 (5)                       | 134 (5)                  | 0,608                    | 0,471                    |
| Albumin (g/dL),<br>ortalama $\pm$ SS | 3,25 $\pm$ 0,64  | 3,09 $\pm$ 0,57               | 3,02 $\pm$ 0,57          | 0,018                    | 0,006                    |
| LDH (U/L) (180–430)                  | 316 (133)        | 694 (988)                     | 715 (736)                | <0,001                   | <0,001                   |
| Fibrinojen (mg/dL)<br>(180–350)      | 503 (273)        | 240 (213)                     | 251 (198)                | <0,001                   | <0,001                   |
| D-dimer (mg/L) (0–0,55)              | 3,8 (5,0)        | 4,5 (8,2)                     | 4,6 (8,5)                | 0,082                    | 0,063                    |
| Ferritin (ng/mL)                     | 400 (657)        | 2179 (4559)                   | 2215 (4329)              | <0,001                   | <0,001                   |
| Trigliserit (mg/dL)                  | 186 (147)        | 234 (215)                     | 213 (199)                | 0,002                    | 0,019                    |
| Troponin (ng/mL)<br>(8,4–18,3)       | 21,3 (142,5)     | 10,2 (29,8)                   | 9,6 (20,4)               | 0,022                    | 0,011                    |
| BNP (pg/mL) (0–100)                  | 194 (913)        | 89 (451)                      | 83 (354)                 | 0,045                    | 0,027                    |

p<sup>a</sup>: MIS-C ve HLH hastalarının (primer ve sekonder) karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

p<sup>b</sup>: MIS-C ve sekonder HLH hastalarının karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BNP: Beyin natriüretik peptid; CRP: C reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; Hb: Hemoglobinin; HLH: Hemofagositik lenfhistiositoz; IL: İnterlökin; IQR: Çeyrekler arası aralık; LDH: Laktat dehidrojenaz; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom; SS: Standart sapma

**Tablo 4.16.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve hemofagositik lenfhistiositoz alt gruplarındaki hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| Değişken, ortanca (IQR)              | MIS-C<br>n=123   | Primer<br>HLH<br>n=26 | E-HLH<br>n=71  | MAS<br>n=44     | M-HLH<br>n=36   | Diğer-<br>HLH<br>n=21 | p<br>değeri |
|--------------------------------------|------------------|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-------------|
| Hb (g/dL)                            | 11,4 (2,1)       | 8,5 (2,4)             | 10 (3,5)       | 10,4 (2,3)      | 8,4 (2,8)       | 8,7 (2,2)             | <0,001      |
| Lökosit (x1000/ $\mu$ L)             | 9,9 (7,9)        | 4,45<br>(3,40)        | 2,9 (4,8)      | 8,15<br>(12,25) | 3,05<br>(0,07)  | 3,50<br>(4,10)        | <0,001      |
| Lenfosit (x1000/ $\mu$ L)            | 1,03<br>(0,91)   | 3,0 (2,8)             | 0,9 (1,5)      | 1,55<br>(1,33)  | 0,65<br>(1,97)  | 1,70<br>(2,09)        | <0,001      |
| Nötrofil (x1000/ $\mu$ L)            | 7,34<br>(7,43)   | 1 (1,23)              | 1,38<br>(2,90) | 5,95<br>(11,42) | 1,50<br>(3,44)  | 0,80<br>(1,21)        | <0,001      |
| Platelet (x1000/ $\mu$ L)            | 176 (159)        | 39 (75,75)            | 67 (79)        | 193 (262)       | 51 (105)        | 67 (116)              | <0,001      |
| CRP (mg/dL)                          | 18,32<br>(15,16) | 2,67<br>(4,61)        | 3,8 (7,6)      | 6,2 (13,2)      | 9,1 (13,4)      | 1,1 (2,9)             | <0,001      |
| ESH (mm/saat)                        | 40 (40)          | 2 (3)                 | 5 (20)         | 17 (48)         | 15 (31)         | 2 (13)                | <0,001      |
| IL-6 (pg/mL) (<6,4)                  | 64,2<br>(136,1)  | -                     | 28,6<br>(81,3) | 40,7<br>(56,0)  | 70,8<br>(122,0) | 265,2<br>(294,0)      | 0,334       |
| Prokalsitonin (ng/mL)                | 4,59<br>(13,80)  | 1,17<br>(1,76)        | 0,72<br>(1,68) | 1,32<br>(4,34)  | 0,54<br>(3,46)  | 1,78<br>(15,48)       | <0,001      |
| ALT (U/L)                            | 30 (46)          | 104 (213)             | 68 (106)       | 33 (71)         | 35 (70)         | 101 (280)             | <0,001      |
| AST (U/L)                            | 36 (38)          | 128 (350)             | 148 (313)      | 74 (87)         | 62 (134)        | 260 (299)             | <0,001      |
| Sodyum (mEq/L)                       | 134 (5)          | 134 (5)               | 134 (5)        | 136 (5)         | 134 (6)         | 134 (7)               | 0,246       |
| Albumin (g/dL),<br>ortalama $\pm$ SS | 3,25 $\pm$ 0,64  | 3,4 $\pm$ 0,7         | 3,1 $\pm$ 0,8  | 3,2 $\pm$ 0,7   | 2,8 $\pm$ 0,9   | 3,0 (0,6)             | 0,007       |
| LDH (U/L) (180-430)                  | 316 (133)        | 612 (613)             | 715 (799)      | 582 (561)       | 806<br>(1026)   | 843<br>(1940)         | <0,001      |
| Fibrinojen (mg/dL)<br>(180-350)      | 503 (273)        | 121 (111)             | 233 (181)      | 387 (152)       | 320 (333)       | 144 (200)             | <0,001      |
| D-dimer (mg/L)<br>(0-0,55)           | 3,8 (5,0)        | 3,8 (6,5)             | 4,9 (15,0)     | 5,0 (13,3)      | 4,4 (6,0)       | 3,3 (5,0)             | 0,034       |
| Ferritin (ng/mL)                     | 400 (657)        | 2062<br>(6545)        | 2595<br>(4063) | 1511<br>(3762)  | 2557<br>(6833)  | 1500<br>(2958)        | <0,001      |
| Trigliserit (mg/dL)                  | 186 (147)        | 310 (363)             | 213 (194)      | 188 (109)       | 258 (371)       | 294 (245)             | 0,001       |
| Troponin (ng/mL)<br>(8,4-18,3)       | 21,3<br>(142,5)  | 44 (400)              | 10,2<br>(39,2) | 9,4 (72,4)      | 7,9 (24,3)      | 6,3 (7,7)             | 0,107       |
| BNP (pg/mL)<br>(0-100)               | 194 (913)        | 3225 (0)              | 83 (425)       | 312<br>(3668)   | 50 (381)        | 50 (3762)             | 0,133       |

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BNP: Beyin natriüretik peptid; CRP: C reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; Hb: Hemoglobinin; HLH: Hemofagositik lenfhistiositoz; IL: İnterlökin; IQR: Çeyrekler arası aralık; LDH: Laktat dehidrojenaz; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili Multisistemik Enflamatuvar Sendrom; SS: Standart sapma

Serum sodyum düzeyleri açısından MIS-C ve HLH hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,471). Hiponatreminin (Sodyum<135 mEq/L) de her iki

grupta da benzer sıklıkta olduğu görülmüştür (MIS-C hastalarının %55,3'e karşı, HLH tanılı hastalarda %50,5;  $p=0,458$ ). Ayrıca her iki grupta da hiponatreminin tek başına YBÜ yatışı, invaziv MV gereksinimi, pozitif inotropik tedavi gereksinimi veya daha uzun hastane yatış süresi için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir ( $p>0,05$ ).

Kemik iliği incelemesi primer HLH tanılı hastaların tamamında, sekonder HLH tanılı hastaların ise %77,9'unda (134 hasta) yapılmıştı. Primer HLH tanılı hastaların %73,1'inde (19 hasta) hemofagositoz ve %42,3'ünde serbest histiyositlerde artış saptanmıştı. Kemik iliği incelemesi yapılan sekonder HLH tanılı hastaların ise %61,9'unda (83 hasta) hemofagositoz, %44,8'inde (60 hasta) serbest histiyositlerde artış ve %6,7'sinde (9 hasta) plazma hücre artışı saptanmış olduğu görüldü. Hemofagositoz, kemik iliği incelemesi yapılan hastaların %63,8'inde (102 hasta) tespit edilmişti.

Hastaların tedavilerinde kullanılan ilaçlar Tablo 4.17.'de ve MIS-C hastaları, primer ve sekonder HLH hastalarında kullanılan tedavilerin karşılaştırılması ise Tablo 4.18.'de gösterilmiştir.

Primer HLH hastalarının tamamı, MIS-C hastalarının ise tamamına yakını (%95,9) steroid tedavisi almıştı. Sekonder HLH hastalarında ise bu oran %66,3 (114 hasta) olarak tespit edilmiş olup diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Yüksek doz steroid tedavisinin ise MIS-C ve sekonder HLH hastalarında benzer oranlarda (sırasıyla %23,6 ve %25,6) kullanıldığı görülmüştür ( $p=0,694$ ). MIS-C hastalarının tamamında steroid tedavisi taburculukta veya azaltma planına doğrultusunda taburculuk sonrası en geç yedi gün içerisinde kesilmiştir. Bu nedenle hastalarda yatış boyunca aldıkları steroid tedavileri karşılaştırılmıştır. MIS-C hastalarında primer ve sekonder HLH grubuna göre yatış sırasındaki steroid kullanım süresinin anlamlı olarak daha kısa ve kümülatif steroid dozunun anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.17.** Hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar

| Tedavi                                                                                        | MIS-C<br>n=123 | Primer<br>HLH<br>n=26 | E-HLH<br>n=71  | MAS<br>n=44    | M-HLH<br>n=36 | Diğer-<br>HLH<br>n=21 | p değeri |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------------|----------|
| Steroid, n (%)                                                                                | 118<br>(95,9)  | 26 (100)              | 42 (59,2)      | 43 (97,7)      | 17 (47,2)     | 12 (57,1)             | <0,001   |
| Yatışta kümülatif<br>steroid dozu<br>(mg/kg<br>prednizolon),<br>ortanca (IQR)                 | 16,3<br>(45,9) | 71,1<br>(40,9)        | 21,3<br>(23,7) | 63,2<br>(75,7) | 24,5 (43)     | 69 (91,9)             | <0,001   |
| Yatışta steroid<br>süresi (gün),<br>ortanca (IQR)                                             | 6 (3)          | 35 (26)               | 10 (9)         | 15 (19)        | 13 (21)       | 27 (16)               | <0,001   |
| Yüksek doz steroid<br>tedavisi, sayı (%)                                                      | 29 (23,6)      | 1 (3,8)               | 3 (4,2)        | 38 (86,4)      | 2 (5,6)       | 1 (4,8)               | <0,001   |
| Yüksek doz steroid<br>tedavisi ortalama<br>dozu (mg/kg<br>metilprednizolon),<br>ortanca (IQR) | 22,5 (6)       | 15 (0)                | 9,5 (5)        | 15 (6,3)       | 7,9 (0,8)     | 26 (0)                | <0,001   |
| Yüksek doz steroid<br>tedavisi doz sayısı,<br>ortanca (IQR)                                   | 5 (1)          | 3 (0)                 | 4 (5)          | 3 (2)          | 14 (15)       | 5 (0)                 | 0,041    |
| İVİG, n (%)                                                                                   | 123 (100)      | 26 (100)              | 71 (100)       | 20 (45,5)      | 35 (97,2)     | 20 (95,2)             | <0,001   |
| Yatışta kümülatif<br>İVİG dozu (g/kg),<br>ortanca (IQR)                                       | 2 (0)          | 2 (0,8)               | 2 (0,4)        | 2 (0)          | 2 (0,8)       | 2 (1)                 | <0,001   |
| Anakinra, n (%)                                                                               | 77 (62,6)      | -                     | 2 (2,8)        | 24 (54,5)      | -             | 2 (9,5)               | <0,001   |
| Anakinra dozu<br>(mg/kg/gün),<br>ortanca (IQR)                                                | 3 (0,9)        | -                     | -              | 2 (0,5)        | -             | 3 (2)                 | <0,001   |
| Anakinra kullanım<br>süresi (gün),<br>ortanca (IQR)                                           | 4 (3)          | -                     | -              | 9 (12)         | -             | 19 (32)               | <0,001   |
| Siklosporin A, n<br>(%)                                                                       | -              | 25 (96,2)             | 15 (21,1)      | 17 (38,6)      | 5 (13,9)      | 8 (38,1)              | <0,001   |
| Etoposid, n (%)                                                                               | -              | 24 (92,3)             | 9 (12,7)       | 3 (6,8)        | 6 (16,7)      | 3 (14,3)              | <0,001   |
| Plazma değişimi, n<br>(%)                                                                     | 28 (22,8)      | 5 (19,2)              | 13 (18,3)      | 13 (29,5)      | 4 (11,1)      | 3 (14,3)              | 0,385    |

E-HLH: Enfeksiyon ilişkili HLH; HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz; IQR: Çeyrekler arası aralık; İVİG: İntravenöz immünglobulin; M-HLH: Malignite ilişkili HLH; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom

**Tablo 4.18.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastaları ile hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarında kullanılan tedavilerin karşılaştırılması

| Tedavi                                                                            | MIS-C<br>n=123 | Primer<br>HLH<br>n=26 | Sekonder<br>HLH<br>n=172 | p <sup>a</sup><br>değeri | p <sup>b</sup><br>değeri | p <sup>c</sup><br>değeri |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Steroid, n (%)                                                                    | 118 (95,9)     | 26 (100)              | 114 (66,3)               | 0,296                    | <0,001                   | <0,001                   |
| Yatışta kümülatif steroid dozu (mg/kg prednizolon), ortanca (IQR)                 | 16,3 (45,9)    | 71,1 (40,9)           | 36,8 (59,7)              | <0,001                   | <0,001                   | 0,002                    |
| Yatışta steroid süresi (gün), ortanca (IQR)                                       | 6 (3)          | 35 (26)               | 13 (18)                  | <0,001                   | <0,001                   | <0,001                   |
| Yüksek doz steroid tedavisi, n (%)                                                | 29,0 (23,6)    | 1 (3,8)               | 44,0 (25,6)              | 0,023                    | 0,694                    | 0,014                    |
| Yüksek doz steroid tedavisi ortalama dozu (mg/kg metilprednizolon), ortanca (IQR) | 22,5 (6,0)     | 15 (0)                | 14 (6)                   | 0,297                    | <0,001                   | 0,756                    |
| Yüksek doz steroid tedavisi doz sayısı, ortanca (IQR)                             | 5 (1)          | 3 (0)                 | 3 (2)                    | 0,204                    | 0,063                    | 0,625                    |
| İVİG, n (%)                                                                       | 123 (100)      | 26 (100)              | 146,0 (84,9)             | -                        | <0,001                   | 0,029                    |
| Yatışta kümülatif İVİG dozu (g/kg), ortanca (IQR)                                 | 2 (0)          | 2 (0,8)               | 2 (0,4)                  | <0,001                   | <0,001                   | 0,489                    |
| Anakinra, n (%)                                                                   | 77,0 (62,6)    | -                     | 28,0 (16,3)              | <0,001                   | <0,001                   | 0,030                    |
| Anakinra dozu (mg/kg/gün), ortanca (IQR)                                          | 3,0 (0,9)      | -                     | 2,0 (0,5)                | -                        | 0,001                    | -                        |
| Anakinra kullanım süresi (gün), ortanca (IQR)                                     | 4 (3-6)        | -                     | 9 (4-16)                 | -                        | 0,004                    | -                        |
| Siklosporin A, n (%)                                                              | 1 (0,8)        | 25 (96,2)             | 45 (26,2)                | <0,001                   | <0,001                   | <0,001                   |
| Siklofosamid, n (%)                                                               | -              | -                     | 6 (3,5)                  | -                        | 0,043                    | 1,000                    |
| Etoposid, n (%)                                                                   | -              | 24 (92,3)             | 21 (12,2)                | <0,001                   | <0,001                   | <0,001                   |
| Plazma değişimi, n (%)                                                            | 28 (22,8)      | 5 (19,2)              | 33 (19,2)                | 0,693                    | 0,469                    | 1,000                    |
| Plazma değişimi seans sayısı, ortanca (IQR)                                       | 1 (0)          | 2 (7)                 | 4 (3)                    | 0,015                    | <0,001                   | 0,580                    |

p<sup>a</sup>: MIS-C ve primer HLH hastalarının karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

p<sup>b</sup>: MIS-C ve sekonder HLH hastalarının karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

p<sup>c</sup>: Primer ve sekonder HLH hastalarının karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz; IQR: Çeyrekler arası aralık; İVİG: İntravenöz immünglobulin; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom

Primer HLH ve MIS-C hastalarının tamamında ve sekonder HLH hastalarının %84,9'unda (146 hasta) İVİG tedavisi kullanılmıştır. Sekonder HLH hastaları içerisinde en düşük İVİG kullanım oranı %45,5 (20 hasta) ile MAS hastaları olmuştur. MAS hastaları hariç tutulduğunda geri kalan sekonder HLH hastalarının %98,4'ünde (126 hasta) İVİG tedavisi kullanılmıştır.

Primer HLH tanılı hiçbir hastada anakinra tedavisi kullanılmazken MIS-C hastalarının %62,6'ında (77 hasta) ve sekonder HLH tanılı hastaların %16,3'ünde (28 hasta) anakinra tedavisi kullanılmıştır. Anakinra tedavisi kullanılan hastaların büyük bölümünü (24 hasta) MAS hastaları oluşturmuştur. E-HLH ve diğer-HLH grubunda yer alan ikişer hastada da anakinra tedavisi kullanılmıştır. MIS-C hastalarında sekonder HLH hastalarına göre daha yüksek dozda ancak daha kısa süre anakinra kullanıldığı görülmüştür. MIS-C grubunda bir hastada anakinra ile birlikte olmak üzere toplam dört hastada (%3,3) tosilizumab tedavisi kullanılmıştır. Sekonder HLH grubunda ise MAS tanılı bir hastanın anakinra ile birlikte tosilizumab tedavisi aldığı görülmüştür. Rituksimab, MAS grubunda SLE tanılı bir hastada ve EBV enfeksiyonu tespit edilen E-HLH grubundaki üç hasta ile M-HLH grubundaki iki hastada kullanılmıştır. Etanersept ve infliksimab da MAS tanılı birer hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Herhangi bir biyolojik ajan kullanım oranı MIS-C hastalarında %65 (80 hasta), sekonder HLH hastalarında %20,9 (36 hasta) ve MAS hastalarında %61,4 (27 hasta) olarak bulunmuştur.

Sistemik JIA tanılı üç hastada anakinra tedavisi altında MAS gelişmiş olup iki hastada anakinra tedavisine yatış öncesi kullandıkları dozda (sırasıyla 2 mg/kg/gün ve 3 mg/kg/gün) devam edilerek yüksek doz metilprednizolon tedavisi (sırasıyla 10 mg/kg, bir doz ve 12,8 mg/kg, üç gün) uygulanmış ve klinik bulguların yatışması ile üç ve 10 gün yatış sonrası taburcu edilmiştir. Bir hastada ise 2 mg/kg/gün anakinra tedavisi altında MAS kliniği gelişmiş ve yatışta anakinra dozu 6 mg/kg/gün olarak düzenlenmiş, üç gün süre ile 20 mg/kg yüksek doz metilprednizolon tedavisi uygulanmış ve yedi gün yatış sonrası bulguların gerilemesi ile taburcu edilmiştir.

Siklosporin A, primer HLH tanılı hastaların tamamına yakınında (25 hasta, %96,2) kullanılmıştır. Bu grupta siklosporin A kullanılan bir hastada posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) gelişmesi nedeni ile takrolimus tedavisine geçilmiştir. Sekonder HLH tanılı hastaların %26,2'sinde (45 hasta) siklosporin A

tedavisi kullanılmıştır. MIS-C grubunda ise sadece bir hastada pandeminin erken döneminde Stevens-Johnson sendromu şüphesi ile kullanılmıştır.

Etoposid primer HLH hastalarının %92,3'ünde (24 hasta) kullanılmıştır. Onbeş hastada organ fonksiyonlarında bozukluk nedeni ile doz azaltımı yapılmıştır. Sekonder HLH hastalarının ise %12,2'sinde etoposid kullanılmıştır.

Siklofosamid primer HLH ve MIS-C grubunda hiçbir hastada kullanılmazken üçü SLE tanılı olmak üzere toplam altı MAS hastasında kullanılmıştır. Metotreksat, sadece MAS grubunda, sJIA'ya sekonder MAS geçiren bir hastada kullanılmıştır. Bu hastada da ön planda sJIA tedavisi için başlandığı not edilmiştir.

Plazma değişimi tedavisi MIS-C, primer HLH ve sekonder HLH hastalarında benzer oranlarda (sırası ile %22,8; %19,2; %19,2) kullanılmış olup gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ancak primer ve sekonder HLH hastalarında MIS-C hastalarına göre tekrarlayan uygulamaların daha fazla olduğu görülmüştür.

M-HLH hastalarında tedavi yaklaşımı incelendiğinde bir malignite tanısı ile izlenirken HLH tanısı alan M-HLH hastalarının (18 hasta) büyük bölümü (13 hasta, %72,2) sadece İVİG ile tedavi edilmiştir. Dört hasta (%22,2) İVİG ve yüksek doz steroid ile tedavi edilirken bir hastaya HLH-2004 protokolü başlanmıştır. İlk başvuruları HLH kliniği ile olan M-HLH hastalarının (18 hasta) ise %33,3'üne (6 hasta) kemoterapi öncesi İVİG ve yüksek doz steroid tedavisi, %27,8'ine (5 hasta) sadece İVİG tedavisi uygulanmıştır. Altı hastaya ise (%33,3) HLH-2004 protokolü başlanmış, malignite tanısı kesinleştikten sonra primer hastalık tedavisine geçilmiştir. Bir hastaya ise öncül bir tedavi olmaksızın primer hastalık tedavisi başlanmıştır.

Antibiyotik tedavisi MIS-C hastalarının %93,5'inde ortalama yedi gün, primer HLH hastalarının ise %88,5'inde ortalama 14 gün kullanılmıştır. Sekonder HLH hastalarının ise %73,8'inde ortalama 17 gün kullanıldığı tespit edilmiştir.

Enoksaparin MIS-C hastalarının büyük bölümünde (113 hasta, %91,9) ortalama 1 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır. Antiagregan tedavi (aspirin) ise hastaların %62,6'sında (77 hasta) kullanılmıştır. Aspirin tedavisi hastaların tamamına yakınında (76 hasta) taburculukta enoksaparin tedavisinin kesilmesi ile başlanmıştır.

Tanı sonrası ortalama (IQR) yatış süresi MIS-C hastalarında altı (3), primer HLH hastalarında 32 (28) ve sekonder HLH hastalarında ise 15 (25) gün olarak

saptanmıştır. MIS-C hastalarında yatış süresinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Sistemik JIA/MAS sınıflandırma kriterinin MIS-C hastalarında uygulanması ile MIS-C hastaları iki gruba ayrılmış ve bu iki grup klinik bulgular ile tedavi yaklaşımları açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.19.'da özetlenmiştir. Bu kriteri karşılayan hastalarda karşılamayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla hipotansiyon ve dekompanse şok görüldüğü tespit edilmiştir. Bu kriteri karşılayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yüksek doz steroid, anakinra ve plazma değişimi tedavisi uygulandığı ve uygulanan kümülatif steroid dozunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine bu grupta YBÜ yatış oranı, YBÜ ve hastane yatış süresinin kriteri karşılamayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Benzer bir değerlendirme ferritin/ESH oranı 21,5 ve üzerinde olan hastalar ve 21,5'in altında olan hastalar için yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.20.'de gösterilmiştir. Ferritin/ESH oranı 21,5 ve üzerinde olan hastalarda sJIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşılayan hastalardakine benzer şekilde daha fazla hipotansiyon, dekompanse şok görülmüş, daha fazla yüksek doz steroid ve plazma değişimi tedavisi uygulanmış, uygulanan kümülatif steroid dozu daha yüksek saptanmış ve hastane yatış süresi daha yüksek saptanmıştır. Anakinra tedavisinin ise iki grupta benzer oranlarda uygulandığı tespit edilmiştir. İlginç olarak ölümlerin tamamının ferritin/ESH oranı 21,5 ve üzerinde olan hasta grubunda gerçekleştiği görülmüştür.

**Tablo 4.19.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarının klinik sonuçlarının sistemik juvenil idiyopatik artrit/makrofaj aktivasyon sendromu sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmesi

| Değişken                                                  | sJIA/MAS kriteri pozitif | sJIA/MAS kriteri negatif | p değeri |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Hasta sayısı (%)                                          | 25 (20,3)                | 98 (79,7)                | -        |
| Hipotansiyon, n (%)                                       | 15 (60)                  | 32 (32,7)                | 0,012    |
| Dekompanse şok, n (%)                                     | 14 (56)                  | 28 (28,6)                | 0,010    |
| İnvaziv MV ihtiyacı, n (%)                                | 5 (20)                   | 7 (7,1)                  | 0,067    |
| Steroid tedavisi, n (%)                                   | 25 (100)                 | 93 (94,9)                | 0,582    |
| Yüksek doz steroid tedavisi, n (%)                        | 11 (44)                  | 18 (18,4)                | 0,007    |
| Kümülatif steroid dozu (mg/kg prednizolon), ortanca (IQR) | 33,1 (136,8)             | 13,8 (22,7)              | 0,001    |
| İVİG tedavisi, n (%)                                      | 25 (100)                 | 98 (100)                 | -        |
| Anakinra, n (%)                                           | 22 (88)                  | 55 (56,1)                | 0,003    |
| Plazma değişimi, n (%)                                    | 10 (40)                  | 18 (18,4)                | 0,021    |
| YBÜ yatışı, n (%)                                         | 10 (40)                  | 20 (20,4)                | 0,042    |
| YBÜ yatış süresi (gün), ortanca (IQR)                     | 5 (21)                   | 4 (5)                    | 0,037    |
| Hastane yatış süresi (gün), ortanca (IQR)                 | 8 (7)                    | 6 (3)                    | 0,004    |
| Ölüm, n (%)                                               | 2 (8)                    | 3 (3,1)                  | 0,268    |

IQR: Çeyrekler arası aralık; İVİG: İntravenöz immünglobulin; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MV: Mekanik ventilasyon; sJIA: Sistemik juvenil idiyopatik artrit; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

**Tablo 4.20.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarının klinik sonuçlarının ferritin/eritrosit sedimentasyon hızı oranına göre değerlendirilmesi

| Değişken                                                  | Ferritin/ESH $\geq$ 21,5 | Ferritin/ESH<21,5 | p değeri |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| Hasta sayısı (%)                                          | 43 (35)                  | 80 (65)           | -        |
| Hipotansiyon, n (%)                                       | 23 (53,5)                | 24 (30)           | 0,011    |
| Dekompanse şok, n (%)                                     | 20 (46,5)                | 22 (27,5)         | 0,034    |
| İnvaziv MV ihtiyacı, n (%)                                | 8 (18,6)                 | 4 (5)             | 0,024    |
| Steroid tedavisi, n (%)                                   | 40 (93)                  | 78 (97,5)         | 0,342    |
| Yüksek doz steroid tedavisi, n (%)                        | 14 (32,6)                | 14 (17,5)         | 0,030    |
| Kümülatif steroid dozu (mg/kg prednizolon), ortanca (IQR) | 24,4 (120,9)             | 13,8 (16,8)       | 0,007    |
| İVİG tedavisi, n (%)                                      | 43 (100)                 | 80 (100)          | -        |
| Anakinra, n (%)                                           | 28 (65,1)                | 49 (61,3)         | 0,673    |
| Plazma değişimi, n (%)                                    | 15 (34,9)                | 13 (16,3)         | 0,019    |
| YBÜ yatışı, n (%)                                         | 14 (32,6)                | 16 (20)           | 0,122    |
| YBÜ yatış süresi (gün), ortanca (IQR)                     | 4 (20)                   | 5 (4)             | 0,187    |
| Hastane yatış süresi (gün), ortanca (IQR)                 | 8 (6)                    | 6 (3)             | 0,004    |
| Ölüm, n (%)                                               | 5 (11,6)                 | -                 | 0,004    |

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; IQR: Çeyrekler arası aralık; İVİG: İntravenöz immünglobulin; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MV: Mekanik ventilasyon; sJIA: Sistemik juvenil idiyopatik artrit; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Hastalarda uygulanan destek tedavileri Tablo 4.21.'de, primer ve sekonder HLH ile MIS-C tanılı hastalarda kullanılan destek tedavilerin karşılaştırılması ise Tablo 4.22.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.21.** Hastalarda uygulanan destek tedaviler

| Tedavi                                  | MIS-C<br>n=123 | Primer<br>HLH<br>n=26 | E-<br>HLH<br>n=71 | MAS<br>n=44  | M-<br>HLH<br>n=36 | Diğer-<br>HLH<br>n=21 | p<br>değeri |
|-----------------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------|--------------|-------------------|-----------------------|-------------|
| Oksijen desteği, n (%)                  | 37<br>(30,1)   | 8<br>(30,8)           | 34<br>(47,9)      | 9<br>(20,5)  | 21<br>(58,3)      | 7<br>(33,3)           | 0,002       |
| Non-invaziv mekanik ventilasyon, n (%)  | 15<br>(12,2)   | -                     | 7 (9,9)           | 2 (4,5)      | 9 (25)            | 2 (9,5)               | 0,032       |
| İnvaziv mekanik ventilasyon, n (%)      | 12<br>(9,8)    | 8<br>(30,8)           | 21<br>(29,6)      | 4 (9,1)      | 8<br>(22,2)       | 6<br>(28,6)           | 0,002       |
| Pozitif inotropik tedavi, n (%)         | 42<br>(34,1)   | 8<br>(30,8)           | 20<br>(28,2)      | 6<br>(13,6)  | 10<br>(27,8)      | 4 (19)                | 0,171       |
| Renal replasman tedavisi, n (%)         | 2 (1,6)        | 1 (3,8)               | 9<br>(12,7)       | -            | 4<br>(11,1)       | 2 (9,5)               | 0,003       |
| - CVVHDF, n (%)                         | 2 (1,6)        | 1 (3,8)               | 8<br>(11,3)       | -            | 4<br>(11,1)       | 1 (4,8)               |             |
| - Periton diyalizi, n (%)               | -              | -                     | 1 (1,4)           | -            | -                 | 1 (4,8)               |             |
| ECMO, n (%)                             | 2 (1,6)        | -                     | 2 (2,8)           | -            | -                 | -                     | 0,852       |
| Yoğun bakım yatışı, n (%)               | 30<br>(24,4)   | 12<br>(46,2)          | 24<br>(33,8)      | 12<br>(27,3) | 15<br>(41,7)      | 6<br>(28,6)           | 0,165       |
| Yoğun bakım yatış süresi, ortanca (IQR) | 4 (6)          | 12 (22)               | 9 (5)             | 7 (13)       | 9 (12)            | 21 (26)               | 0,085       |

CVVHDF: Sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon; E-HLH: Enfeksiyon ilişkili HLH; ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu; HLH: Hemofagositik lenfositik lenfositosis; IQR: Çeyrekler arası aralık; İVİG: intravenöz immünglobulin; M-HLH: Malignite ilişkili HLH; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom

MIS-C ve primer HLH hastalarında benzer oranlarda (sırası ile %30,1 ve %30,8) oksijen desteği uygulanmış olup sekonder HLH hastalarının MIS-C hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek oranda (%41,3) oksijen desteği ihtiyacı olmuştur (p=0,049). Entübasyon gereksinimi gösteren solunum yetmezliğinin primer ve sekonder HLH hastalarında (sırasıyla %30,8 ve %22,7) MIS-C hastalarına (%9,8) göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p değeri sırasıyla 0,009 ve 0,004). Pozitif inotropik tedavi gerektiren dekompanse şok tablosunun MIS-C ve primer HLH hastalarında benzer olduğu (sırasıyla %34,1 ve %30,8) ancak MIS-C hastalarında sekonder HLH

hastalarına (%22,3) göre daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinin ise sekonder HLH hastalarında MIS-C hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir ( $p=0,010$ ). MIS-C grubunda iki hastaya sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon (*continuous veno-venous hemodiafiltration*, CVVHDF) tedavisi uygulanırken sekonder HLH grubunda 13, primer HLH grubunda ise bir hastaya uygulanmıştır. Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi MIS-C ve sekonder HLH grubundaki ikişer hastaya uygulanmıştır. MIS-C grubunda ECMO tedavisi uygulanan iki hasta ECMO tedavisinin bir ve onsekizinci günlerinde, sekonder HLH tanılı hastalar ise yedi ve onikinci günlerinde kaybedilmiştir. MIS-C hastalarında YBÜ yatış oranı %24,4 saptanmış olup primer HLH hastalarına göre YBÜ yatış oranlarının düşük, sekonder HLH hastalarıyla ise benzer olduğu tespit edilmiştir ( $p$  değeri sırasıyla 0,025 ve 0,104).

**Tablo 4.22.** Primer ve sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik ile çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastalarda kullanılan destek tedavilerin karşılaştırılması

| Tedavi                                  | MIS-C<br>n=123 | Primer<br>HLH<br>n=26 | Sekonder<br>HLH<br>n=172 | p <sup>a</sup><br>değeri | p <sup>b</sup><br>değeri | p <sup>c</sup><br>değeri |
|-----------------------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Oksijen desteği, n (%)                  | 37 (30,1)      | 8 (30,8)              | 71 (41,3)                | 0,945                    | 0,049                    | 0,308                    |
| Non-invaziv mekanik ventilasyon, n (%)  | 15 (12,2)      | -                     | 20 (11,6)                | 0,074                    | 0,882                    | 0,082                    |
| İnvaziv mekanik ventilasyon, n (%)      | 12 (9,8)       | 8 (30,8)              | 39 (22,7)                | 0,009                    | 0,004                    | 0,366                    |
| Pozitif inotropik tedavi, n (%)         | 42 (34,1)      | 8 (30,8)              | 40 (22,3)                | 0,740                    | 0,040                    | 0,405                    |
| Renal replasman tedavisi, n (%)         | 2 (1,6)        | 1 (3,8)               | 15 (8,7)                 | 0,440                    | 0,010                    | 0,700                    |
| - CVVHDF, n (%)                         | 2 (1,6)        | 1 (3,8)               | 13 (7,6)                 |                          |                          |                          |
| - Periton diyalizi, n (%)               | -              | -                     | 2 (1,2)                  |                          |                          |                          |
| ECMO, n (%)                             | 2 (1,6)        | -                     | 2 (1,2)                  | 1,000                    | 1,000                    | 1,00                     |
| Yoğun bakım yatışı, n (%)               | 30 (24,4)      | 12 (46,2)             | 57 (33,1)                | 0,025                    | 0,104                    | 0,194                    |
| Yoğun bakım yatış süresi, ortanca (IQR) | 4 (6)          | 12 (22)               | 9 (9)                    | 0,292                    | 0,009                    | 0,812                    |

p<sup>a</sup>: MIS-C ve primer HLH hastalarının karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

p<sup>b</sup>: MIS-C ve sekonder HLH hastalarının karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

p<sup>c</sup>: Primer ve sekonder HLH hastalarının karşılaştırılması sonrası elde edilen p değeri

CVVHDF: Sürekli venö-venöz hemodiyafiltrasyon; ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu; IQR: Çeyrekler arası aralık; İVİG: İntravenöz immünglobulin

Primer HLH hastaları tanı sonrası ortalama (IQR) 5,1 (27,5), sekonder HLH hastaları ortalama (IQR) 13,9 (46,9), MIS-C hastaları ise ortalama (IQR) 7,9 (12,4) ay takip edilmiştir.

Sekonder HLH ve MIS-C hastalarında son durum Tablo 4.23.'te gösterilmiştir. MIS-C hastalarında mortalite %3,3 (4 hasta) olarak bulunmuştur. Sekonder HLH grubunda remisyon oranı %77,9 olarak tespit edilmiştir. Sekonder HLH grubu içerisinde en iyi prognozun MAS hastalarında olduğu görülmüştür. MAS grubunda remisyon oranı %95,5 olarak tespit edilmiştir. MAS tanılı bir hasta taburculuktan yedi ay sonra pnömoni nedeni ile yatırılmış ve ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu) nedeniyle kaybedilmiştir. HLH kliniği ile yatışta en yüksek mortalite %31 ile E-HLH hastalarında saptanmıştır. Sekonder HLH hastalarında HLH kliniği ile yatıştaki mortalite %22,1 (38 hasta) olarak bulunmuştur. Tedavi ile remisyon sağlanan ve taburcu edilen sekonder HLH hastalardan beşi M-HLH grubunda olmak üzere toplam dokuz hasta taburculuk sonrası izlem süresi içerisinde kaybedilmiştir. Sekonder HLH hastalarında takip süresi içerisindeki toplam mortalite %27,3 (47 hasta) olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.23.** Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ve sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik hastalarında son durum

| Takip süresi ve son durum                             | MIS-C<br>n=123 | E-HLH<br>n=71 | MAS<br>n=44 | M-HLH<br>n=36 | Diğer-<br>HLH<br>n=21 |
|-------------------------------------------------------|----------------|---------------|-------------|---------------|-----------------------|
| Takip süresi (ay), ortalama (IQR)                     | 7,9 (12,4)     | 1,4 (35,7)    | 40,1 (57,9) | 13,8 (41,0)   | 5,6 (32,5)            |
| Remisyon var, sayı (%)                                | 119 (96,7)     | 49 (69,0)     | 42 (95,5)   | 27 (75)       | 16 (76,2)             |
| Remisyon yok (ölüm), sayı (%)                         | 4 (3,3)        | 22 (31,0)     | 2 (4,5)     | 9 (25)        | 5 (23,8)              |
| İzlemde komorbid hastalıklar nedeniyle ölüm, sayı (%) | 1 (0,8)        | 2 (2,8)       | 1 (2,3)     | 5 (13,9)      | 1 (4,8)               |

E-HLH: Enfeksiyon ilişkili HLH; HLH: Hemofagositik lenfositik lenfositik; IQR: Çeyrekler arası aralık; M-HLH: Malignite ilişkili HLH; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu; MIS-C: Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom

Primer HLH hastalarında başlangıç tedavisi ile hastaların %76,9'unda (20 hasta) remisyon sağlanmıştır. Remisyon sağlanan 11 hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılmış olup sekizi remisyonda izlenmektedir. Üç hasta ise transplantasyon sonrası kaybedilmiştir. Başlangıç tedavisi sonrası remisyon sağlanan

üç hastada relaps gelişmiş ve bu hastaların biri izlemde kaybedilmiştir. Toplam sekiz hasta (%30,8) çeşitli aşamalarda takipten çıkmış, on hasta (%38,5) ise kaybedilmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Pandeminin erken dönemlerinde MIS-C olgularının ortaya çıkması ile birlikte bu hastalığın HLH'lerin de içinde yer aldığı sitokin fırtınası sendromlarına pek çok yönden benzediği ancak birtakım farklılıkları da olduğunu saptadık. Bunun üzerine hastalığın patogenezi anlama, tedaviyi yönlendirme ve prognozu öngörmede bu farklılıkları daha iyi anlamının ve analiz etmenin katkısı olabileceğini düşündük. Bu amaç doğrultusunda hastanemizdeki tedavi ve takip edilmiş olan MIS-C ve HLH tanımlı hasta gruplarını karşılaştırdığımızda çeşitli yönlerden belirgin farklılıklar tespit ettik. MIS-C hastalarının primer HLH olgularına göre daha ileri yaşta olduğu ve ebeveynler arasında akrabalık öyküsünün daha az olduğunu saptadık. Döküntünün HLH hastalarında MAS grubu dışında oldukça seyrek görüldüğünü ancak MAS hastalarında MIS-C hastaları ile benzer ve oldukça sık olduğunu tespit ettik. Konjonktivitinin MIS-C hastalarında oldukça yaygın olduğu ancak KKK virüsüne sekonder gelişen olgular dışında HLH grubunda nadir bir bulgu olduğunu saptadık. GIS yakınmalarının MIS-C, hepatosplenomegalinin primer HLH ve M-HLH, artritinin ise MAS grubunda yüksek oranda görüldüğünü tespit ettik. Troponin ve BNP gibi kardiyak belirteçlerin MIS-C hastalarında daha yüksek olduğunu ve yine bu hasta grubunda hipotansiyon, dekompanse şok, ekokardiyografi bulgularının daha sık olduğunu, koroner arter tutulumunun ise MIS-C hastalarında ve HLH hastaları içerisinde sadece MAS grubunda izlendiğini tespit ettik. Lökosit, nötrofil ve trombosit sayıları ile hemoglobin, akut faz reaktanları, fibrinojen düzeylerinin MIS-C hastalarında daha yüksek ancak ferritin, ALT, AST, LDH düzeylerinin HLH hastalarına göre daha düşük olduğunu saptadık. Tedavide ise MIS-C hastalarının toplam steroid kullanım sürelerinin daha kısa olduğunu, anakinra tedavisinin MAS ve MIS-C hastalarında, etoposid ve siklosporin tedavilerinin ise daha çok primer HLH olgularında tercih edildiğini tespit ettik.

Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından MIS-C için farklı vaka tanımları önerilmiştir (86, 87). Her iki vaka tanımı farklı organ sistemi tutulumları, artmış akut faz reaktanları ve SARS-CoV-2 ile epidemiyolojik ilişkiyi içeren benzer kriterlere sahip olmakla birlikte ateşin süresi açısından birbirinden ayrılmaktadır. DSÖ vaka tanımında  $\geq 3$  gün ateş gerekli görülürken, CDC vaka tanımında bir gün ve üzeri ateş

yeterli görülmüştür (86, 87). Melgar ve ark. (88) tarafından bildirilen bir çalışmada hastaların yaklaşık %90'ının her iki vaka tanımını karşıladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmaya dâhil edilen MIS-C hastalarının %88,6'sının her iki vaka tanımını karşıladığı tespit edilmiştir.

Pandeminin erken döneminde yayınlanan bazı çalışmalarda MIS-C hastalarının büyük bölümünün daha önce sağlıklı olan çocuklar olduğu belirtilmiş olup obezite ve astım en sık komorbid durumlar olarak bildirilmiştir (57, 290). Ancak farklı derlemelerde %27-48 arasında değişen oranlarda komorbid durumlar raporlanmış olup en sık komorbid durumlar arasında respiratuar hastalıklar gösterilmiştir (66, 75, 95). Toplam 123 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde ise hastaların %20,2'sinde bir komorbidite raporlanmış ve en az bir komorbiditesi olan hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası MIS-C gelişimi açısından risk altında olduğu bildirilmiştir (49). Bu çalışmada ise MIS-C hastalarının %15,4'ünde bir komorbid hastalık saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda MIS-C hastalarındaki SARS-CoV-2 PCR pozitifliği için %26-69 arasında değişen oranlar rapor edilmiştir (45, 50, 95, 291). Ancak çalışmaların çoğunda SARS-CoV-2 PCR sonucunun klinik üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Feldstein ve ark. (95) tarafından bildirilen 186 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %39,2'sinde SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanmış olup bu gruptaki hastaların %85'inin YBÜ'de izlemi gerçekleştirilirken negatif grupta ise hastaların %76'sının YBÜ gereksinimi olmuştur. Bu çalışmada ise hastaların sadece %8,1'inde (10 hasta) SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanmıştır. PCR pozitif grupta hastaların %20'sinde (2 hasta) YBÜ gereksinimi olurken PCR negatif grupta ise hastaların %24,8'inde YBÜ gereksinimi olmuştur ( $p=1$ ). Hastanemizde pozitif inotropik tedavi ve non-invaziv mekanik ventilasyon desteğinin yakın gözetim ile birlikte YBÜ dışında da sağlanıyor olması daha düşük YBÜ yatış oranını açıklayabilir. Feldstein ve ark. (95) mekanik ventilasyon gereksinimini PCR pozitif grupta %32 PCR negatif grupta ise %12,3 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde PCR pozitif ve negatif grupta bu oranlar sırasıyla %40 ve %7 olarak saptanmış olup PCR pozitif grupta MV gereksinimi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,008$ ). Muhtemelen daha fazla solunum desteği ihtiyaçları olması dolayısıyla PCR pozitif gruptaki hastalarda daha uzun YBÜ ve hastane yatış süreleri tespit edilmiştir.

Pandeminin ilerleyen dönemlerinde SARS-CoV-2 virüsünün genomunda meydana gelen mutasyonlar farklı varyantların ortaya çıkmasına neden olmuştur (289). Pandeminin erken döneminde alfa varyantı baskın varyant olmakla birlikte zaman içerisinde yerini delta ve omicron varyantlarına bırakmıştır (292). Delta ve omicron varyantları ile enfeksiyon sonrası MIS-C riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (293). Farklı varyantlar ile enfeksiyon sonrası gelişen MIS-C olgularının klinik şiddeti açısından çelişkili sonuçlar raporlanmıştır. Kenney ve ark. (294) tarafından omicron varyantı ile ilişkili MIS-C olgularında delta varyantı ile ilişkili MIS-C olgularına göre daha az hipotansiyon, vazopresör tedavi gereksinimi ve YBÜ yatışı ile daha kısa hastane yatış süresi görüldüğü raporlanmıştır. Ancak bu çalışmada omicron ve delta gruplarında sırasıyla sadece 10 ve 11 hasta yer almakta olup bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Choe ve ark. (295) tarafından bildirilen bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte bu çalışmada da delta öncesi döneme ait sadece altı hasta yer almıştır. Laird-Gion ve ark. (296) tarafından bildirilen alfa, delta ve omicron varyantlarının baskın olduğu dönemlere ait toplam 108 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise hastalık şiddeti açısından göstere olabilecek YBÜ yatışı, YBÜ yatış süresi, sol ventrikül disfonksiyonu ve pozitif inotropik tedavi gereksinimi açısından gruplar arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada ise omicron varyantının baskın olduğu döneme ait az sayıda hasta olması nedeni ile alfa ve delta varyantlarının baskın olduğu dönemlerde gelişen MIS-C olguları karşılaştırılmıştır. Organ tutulumları açısından fark saptanmamış olmakla birlikte alfa varyantı ilişkili olgularda daha fazla YBÜ yatışı, daha uzun hastane yatış süresi olduğu görülmüştür. Her iki grupta anakinra benzer oranlarda kullanılmış olmakla birlikte yüksek doz steroid tedavisi delta varyantı ile ilişkili olgularda daha fazla tercih edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte ölümlerin tamamı alfa varyantı ilişkili grupta gerçekleşmiştir. Hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerde standart tedavi önerilerinin ve klinisyenlerin hastalığın seyri ve yönetimi konusunda yeterli deneyiminin olmamasının bu sonuçların ortaya çıkmasında etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) gibi HLH'ler de SFS şemsiye tanısı altında değerlendirilmektedir (9). Altta yatan genetik bir defektin olduğu primer HLH ve sıklıkla malignite, enfeksiyon veya

romatolojik hastalıklar zemininde gelişen sekonder HLH olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. HLH tanısı için çok sayıda tanı kriteri önerilmiştir (154). HLH 2004 tanı kriteri en fazla kabul gören kriterlerden olmakla birlikte parametreler arasında yer alan NK hücre aktivitesi ve sCD25 düzeyi, bir referans merkez olan hastanemizde de olduğu gibi, pek çok merkezde değerlendirilememektedir ve bu durum kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca bu kriter ön planda perforin aracılı sitolitik yolla homozigot defektleri olan infantların tanısı için oluşturulmuş olup sekonder formlarda da sıklıkla kullanılmakla birlikte bu hastalarda duyarlılığının düşük olduğu belirtilmektedir (7). Lehmberg ve ark. (297) tarafından MAS hastalarında HLH 2004 kriterlerinin duyarlılığının %67 gibi oldukça düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Primer HLH hastalarının %96,2'si (25/26 hasta) HLH 2004 tanı kriterlerinin hastanemizde değerlendirilebilen altı parametresinin en az dördünü karşılamakta iken bu oran sekonder HLH hastalarında %69,2 (119/172 hasta) olarak bulunmuştur. Bu oranın en düşük olduğu sekonder HLH grubu ise %45,5 (20/44 hasta) ile MAS olarak tespit edilmiştir. Lehmberg ve ark. (297) tarafından MAS hastalarında HLH 2004 kriterlerinden nötrofil sayısının düşüklüğü ve iki veya daha fazla hücre serisinde sitopeni parametrelerinin karşılanma yüzdesinin özellikle düşük olduğu ve sırasıyla hastaların sadece %4 ve %37'sinde pozitif olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da benzer bir sonuç elde edilmiş olup bu oranlar sırasıyla %9,1 ve %43,2 olarak tespit edilmiştir. HLH 2004 kriterlerinin bu kısıtlılıkları nedeni ile 2016 yılında sJIA/MAS sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (112). Doğrulama analizlerinde özgüllük %99 ve duyarlılık %73 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada değerlendirilen MAS hastalarının tamamı sJIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşılamakta iken HLH 2004 kriterlerinin parametrelerini büyük oranda sağlamadığı gösterilmiştir. Sistemik JIA hastalarının incelendiği bir başka çalışmada da benzer şekilde sJIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşılayan hastaların sadece %37,5'inin HLH 2004 kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (298). Sistemik JIA hastalarında MAS'ı ayırt etmek için daha pratik bir yöntem olarak ferritin/ESH oranının 21,5 sınır değeri için %82 duyarlılık ve %78 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (244). Bu çalışmada da benzer bir sonuç elde edilmiş olup sJIA zemininde MAS gelişen olguların %82,8'inin, diğer MAS olgularının ise %86,7'sinin bu kriteri karşıladığı tespit edilmiştir.

Hemofagositik lenfhistiyositoz hastalarının tanısı için önerilen bir başka tanı kriteri ise H skorudur. Eşik değer olarak 169 puan kullanıldığında H skorunun %93'lük bir duyarlılık ve %86'lık bir özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (238). Bu çalışmada primer HLH hastalarının %88,5'inin, sekonder HLH hastalarının ise sadece %65,1'inin bu eşik değerin üzerinde puana sahip olduğu görülmüştür. H skorunda dokuz farklı parametre kullanılmakta olup araştırmacılar tarafından her parametre için HLH ile ilişkisine göre farklı puanlar belirlenmiştir (238). Aynı zamanda parametrelerin bir kısmında farklı eşik değerlere göre farklı puanlar uygun görülmüştür (238). Ateş bunlardan bir tanesi olup 38,4-39,4 °C ve 39,4 °C üzeri maksimum ateş değerleri için farklı puanlar belirlenmiştir (238). Ateş enfeksiyonlarla mücadelede olumlu etkileri olan fizyolojik bir mekanizmadır (299). Ancak ateş metabolizmayı hızlandırmakta, oksijen tüketimini artırmaktadır. Altta yatan kronik hastalığı olan veya kardiyorespiratuar rezervi kısıtlı olan kritik hasta çocuklarda ateşin agresif tedavisi önerilmektedir (300). Ancak bu grubun dışında kalan hastalarda ateşin olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (299). Antipiretiklerin febril konvülziyon riskini azaltmadığı bilinmekle birlikte ebeveynler genellikle düzenli antipiretik kullanımının çocuğun febril konvülziyon geçirmesini önleyeceği yanılışına düşmektedir (301). Bu nedenlerle hastanede yatan veya yatmayan ateşli çocuklarda antipiretikler sıklıkla kullanılmakta ve hastalığın doğal seyri sırasındaki maksimum ateş derecesini tespit etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Altta yatan kronik bir hastalığın sıklıkla mevcut olduğu sekonder HLH hastalarında hekimler veya aileler tarafından ateşin agresif kontrolünün bu grupta H skorunun düşük hesaplanmasında katkısı olmuş olabilir. Aynı zamanda bu durumun H skorunun duyarlılığını azaltan bir faktör olduğu söylenebilir. Hiperferritinemi HLH tanısı için önerilen pek çok kriterin bir parçası olmakla birlikte belirlenen eşik değerler farklılık göstermektedir (7). H skorunda ferritin düzeyi için belirlenen eşik değer (>2000 ng/mL), HLH 2004 kriterleri ( $\geq 500$  ng/mL) ve sJIA/MAS sınıflandırma kriterlerine göre (>684 ng/mL) oldukça yüksektir. Bu çalışmada değerlendirilen sekonder HLH hastalarının %98,8'inin ferritin düzeyi 500 ng/mL'nin üzerinde iken sadece %52,9'unun ferritin düzeyi 2000 ng/mL'nin üzerinde tespit edilmiştir. HLH hastalarında erken tanı ve hızlı tedavi hastaların prognozunda kritik öneme sahiptir (154). Bu nedenle hastanemizde HLH hastalarının tanısında destekleyici diğer

bulguların varlığında ferritin düzeyi için tanısal eşik değeri olarak HLH 2004 kriteri ile uyumlu olarak 500 ng/mL ve üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmekte olup sekonder HLH hastalarında tanı anındaki H skoru puanının düşük hesaplanmasına katkıda bulunmuştur.

Primer HLH SFS için bir prototip ve hastalığın en iyi tanımlanmış formudur (7). Yıllık insidansın yaklaşık 50.000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir (179). Ülkemizde primer HLH sıklığı ile ilgili veri olmamakla birlikte hastalığın kalıtım paterni düşünüldüğünde akraba evliliği yaygın olması nedeniyle, bu oranın daha yüksek olması beklenebilir. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada primer HLH hastalarında anne-baba akrabalığı ve kardeş ölüm öyküsü oranları sırası ile %100 ve %81,1 olarak tespit edilmiştir (182). Yine ülkemizden bildirilen daha yakın tarihli bir tez çalışmasında ise anne-baba akrabalığı %66,6 ve kardeş ölüm öyküsü %30 olarak saptanmıştır (183). Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup anne-baba akrabalığı ve kardeş ölüm öyküsü sırasıyla %65,4 ve %34,6 olarak tespit edilmiştir.

Lenfosit sitotoksitesini etkileyen *PRF1*, *UNC13D*, *STX11* ve *STXBP2* genlerinde homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonların yanı sıra XLP, Griscelli sendromu, Chediak-Higashi sendromu ve Hermansky Pudlak sendromu da primer HLH altında değerlendirilmektedir (8). Primer HLH'ye neden olan mutasyonların dağılımı farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir (177). Ege Üniversitesinden bildirilen ve 36 primer HLH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %47'sinde primer HLH ilişkili bir mutasyon saptanmış olup mutasyon pozitif hastalar içerisinde *SXT11* mutasyonu %37 ile en sık mutasyon iken onu %25 ile *PRF1* mutasyonu izlemiştir (183). Bu çalışmada da benzer şekilde primer HLH hastalarının %53,8'inde (14 hasta) mutasyon tespit edilmiş olup mutasyon pozitif hastalar arasında *SXT11* mutasyonu %35,7 (5 hasta) ile en sık saptanan mutasyon olarak tespit edilmiş, onu %21,4 (3 hasta) ile *PRF1* ve *RAB27A* mutasyonları (Griscelli Sendromu tip2) izlemiştir.

Enfeksiyonlar primer HLH dâhil olmak üzere tüm HLH'ler için yaygın bir tetikleyicidir (150). Bu çalışmada da primer HLH hastalarının %30,8'inde (8 hasta) bir enfeksiyon etkeni veya enfeksiyon odağı tespit edilmiştir. Üç hastada (%11,5) etkenin tespit edilemediği pnömoni saptanmış olup birer hastada EBV, CMV, bocavirüs, rinovirüs, *K. pneumoniae* tespit edilmiştir. Bu sonuç bir enfeksiyon odağı

veya etkeninin tespit edilmiş olmasının primer HLH'yi dışlamayacağını bir kez daha vurgulamaktadır.

Enfeksiyonlar sekonder HLH formlarında da sık rastlanan bir tetikleyicidir (154). Bu nedenle malignite zemininde gelişen HLH olgularında bir enfeksiyon etkeninin tespit edilip edilmediğine bakılmaksızın bu hastalar M-HLH grubu içerisinde değerlendirilmiştir. M-HLH olguları bu çalışmada tüm HLH hastalarının %18,2'sini, sekonder HLH'lerin ise %20,1'ini oluşturmaktadır. Huang ve ark. (171) M-HLH olgularını değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında (%48) EBV enfeksiyonu tespit etmiş olup hastalarda tespit edilen diğer enfeksiyon etken veya odakları arasında CMV, *Staphylococcus spp*, pnömoni ve cilt enfeksiyonları yer almıştır. Bu çalışmada da benzer şekilde M-HLH hastalarının %58,3'ünde (21 hasta) bir enfeksiyon odağı veya enfeksiyon etkeni tespit edilmiştir.

Enfeksiyonlar MAS hastalarında da bir tetikleyici olabilmektedir (105). Bu hastalarda genetik, hastalık aktivitesi ve viral tetikleyicileri içeren çok katmanlı bir model önerilmiştir (302). Enfeksiyon ile tetiklenen MAS olgularında altta yatan enfeksiyon ve hiperinflamasyonun birlikte tedavi edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (105). Bu çalışmada da MAS hastalarının % 36,3'ünde (16 hasta) bir enfeksiyon etkeni veya odağı tespit edilmiştir. Bu durum MAS hastalarında olası enfeksiyonlar açısından gerekli değerlendirmelerin yapılmasının önemini göstermektedir.

Altta yatan malignite veya romatolojik bir hastalığın olmadığı, enfeksiyon zemininde gelişen sekonder HLH hastaları enfeksiyon ilişkili HLH (E-HLH) başlığı altında değerlendirilmiştir. Simon ve ark. (303) tarafından bildirilen 53 pediatrik HLH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %62'sinde bir enfeksiyöz tetikleyici tespit edilmiştir. Rajagopala ve Singh (304) tarafından bildirilen sistematik bir derlemede ise pediatrik HLH olgularının %44'ünde ve erişkin HLH olgularının %51'inde bir enfeksiyöz tetikleyici tespit etmiştir. Bu çalışmada E-HLH olguları (71 hasta) tüm HLH'lerin %35,9'unu, sekonder HLH'lerin ise %41,3'ünü oluşturmaktadır. Primer HLH, MAS ve M-HLH içerisinde değerlendirilen enfeksiyon pozitif hastalar (sırası ile 8, 16 ve 21 hasta) ile birlikte tüm HLH hastalarının %58,6'sında (116 hasta) bir enfeksiyöz tetikleyici tespit edilmiştir. HLH hastalarında virüsler en sık tetikleyiciler olarak gösterilmektedir (154). Bu çalışmada da viral etkenler %45,7 ile başlıca tetikleyiciler olarak tespit edilmiştir. Tüm patojenler

arasında EBV en sık etken olarak gösterilmektedir (8, 177). Ancak etkenlerin dağılımında bölgesel farklılıklar dikkati çekmektedir. 1979-1996 arasında enfeksiyon ilişkili 219 HLH hastasının incelendiği bir derlemde vakaların %55'inde EBV saptanmış olup bunların yarısından çoğunun uzak doğudan bildirildiği rapor edilmiştir (185). Kore'den bildirilen HLH tanılı 251 pediatrik HLH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise olguların %42'sinde EBV saptanmıştır (305). Japonya'dan bildirilen bir başka çalışmada da EBV'nin, enfeksiyon ilişkili olguların yarısından fazlasında (%54) etken olduğu raporlanmıştır (306). Buna karşılık Hindistan'dan bildirilen bir çalışmada ise EBV enfeksiyon ilişkili olguların yaklaşık %9'unda tespit edilirken *Orientia tsutsugamushi* en sık saptanan (%17,6) etken olarak dikkat çekmiştir. Bu çalışmada da EBV tüm enfeksiyöz tetikleyiciler arasında %12,1 (14 hasta) ile en sık erken olmakla birlikte Uzak Doğu'dan bildirilen oranların oldukça gerisinde olduğu dikkati çekmektedir. Viral hemorajik ateş sendromlarının çok sayıda etiyolojik ajanı HLH ile ilişkilendirilmiştir (8). Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ülkemizde ilk defa 2002 yılında Tokat ili ve çevresinde görülmüş olup hâlâ belirli bir coğrafyada endemik olarak görülmektedir (307). Türkiye'de çeşitli merkezlerden çok sayıda KKKA virüsü ilişkili HLH olgusu bildirilmiştir (308, 309). Bu çalışmada da KKKA virüsü tüm enfeksiyöz tetikleyicilerin %9,5'ini (11 hasta) oluşturmakta olup EBV'den sonra ikinci en sık etken olarak dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar endemik hastalıkların HLH'nin enfeksiyöz tetikleyicilerinin dağılımı üzerine etkisini göstermektedir.

Romatolojik hastalıklarda görülen MAS, sekonder HLH'lerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarda MAS hastalarının sekonder HLH'lerin %21-25'ini oluşturduğu bildirilmiştir (310, 311). Bu çalışmada da MAS hastaları sekonder HLH'lerin %25,6'sını oluşturmuştur. MAS çocukluk çağında en sık sJIA zemininde gelişmektedir (113). Retrospektif bir seride büyük bölümü (%68) SLE tanısı ile eş zamanlı olmak üzere çocukluk çağı SLE hastalarının %9'unun MAS tanısı aldığı rapor edilmiştir (173). KH seyrinde de MAS gelişebilmektedir (254). Bunların dışında pek çok romatolojik hastalık zemininde MAS olguları bildirilmiş olmakla birlikte pek çoğunda eşlik eden enfeksiyon tanımlanmıştır (7). Bu çalışmada da MAS olgularının %84,1'i sJIA, SLE ve KH zemininde gelişmiş olup geri kalan hastaların yarısından fazlasında (4/7 hasta) bir enfeksiyöz tetikleyici tespit edilmiştir.

Erişkin HLH hastalarının önemli bir bölümünü (%40-70) M-HLH olgularının oluşturduğu bildirilmiştir (7). Patofizyolojide persistan antijenik uyarım ve neoplastik hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanmasının rol oynadığı düşünülmektedir (312). Vakaların büyük bölümünü hematolojik maligniteler oluşturmaktadır (313). Erişkin hastaların aksine pediatrik HLH hastalarında maligniteler %8-11 gibi daha düşük oranlarda bildirilmiştir (170, 314, 315). Wang ve ark. (314) HLH tanılı 56 çocuk hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada vakaların %9,5'inde hematolojik malignite tespit etmiştir. Primer HLH olgularının genellikle iki yaş altında görülmesi nedeni ile pediatrik hastalarda M-HLH'lerin tüm HLH hastaları içerisindeki payının erişkin hastalara göre daha düşük olması beklenebilir. Bu çalışmada da M-HLH hastaları tüm HLH'lerin %18,2'sini (36 hasta) oluşturmaktadır. Literatür ile benzer şekilde hastaların büyük bölümünü (27 hasta, %75) hematolojik maligniteler oluşturmaktadır. Daha önce yayınlanan sistematik bir derlemede solid malignitelerin M-HLH olgularının %3,1'ini oluşturduğu bildirilmiştir (280). Lackner ve ark. (316) daha küçük bir hasta kohortunda solid malignitelerin M-HLH olgularının üçte birini oluşturduğunu bildirmiştir. Wilms tümörü, medullablastom, Ewing sarkomu, nöroblastom gibi çok sayıda solid malignite ilişkili HLH olgusu bildirilmiştir (316-318). Bu çalışmada da solid maligniteler M-HLH olgularının %16,7'sini (6 hasta) oluşturmakta olup osteosarkom tanılı bir hasta hariç tamamında eşlik eden bir enfeksiyon tespit edilmiştir. Solid malignitelerin M-HLH içerisindeki yüzdesinin artmasında bu durumun etkili olduğu düşünülmüştür.

Hemofagositik lenfositosis ile ilişkili diğer durumlar arasında gebelik, kardiyopulmoner *bypass* prosedürleri, DRESS, HKHN ve metabolik hastalıklar yer almaktadır (7). Lizinürik protein intoleransı, dibazik amino asit metabolizmasının otozomal resesif geçişli bir bozukluğu olup HLH bu hastalarda sık görülen bir immün komplikasyon olarak değerlendirilmektedir (319). Bu çalışmada da doğuştan metabolik hastalıklar diğer-HLH grubunda yer alan hastaların yaklaşık yarısında mevcut olup bunların büyük bölümünü lizinürik protein intoleransı hastaları oluşturmuştur. Tüm HLH hastalarının ise %5,1'inde zeminde bir doğuştan metabolik hastalık olduğu tespit edilmiştir. Akraba evliliği oranı yüksek olan ülkemizde doğuştan metabolik hastalıklar batı toplumlarına göre daha sık görülmektedir (320). Bu sonuç özellikle ülkemiz koşullarında HLH hastalarında bir tetikleyici veya kolaylaştırıcı

faktör olarak metabolik hastalıkların muhakkak akılda tutulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Döküntü MIS-C hastalarında sık gözlenen bulgulardan bir tanesidir. Farklı derlemelerde döküntü %49-59 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (49, 66, 75, 95). Bu çalışmada da benzer şekilde MIS-C hastalarının %54,5'inde döküntü saptanmıştır. MIS-C hastalarında sıklıkla makülopapüler döküntü rapor edilmiştir (321). Bu çalışmada da MIS-C hastalarında maküler ve makülopapüler döküntü %24,4 ile en sık saptanan döküntü karakterleri olmuştur. HLH hastalarında ise döküntü sJIA'ya sekonder gelişen MAS'ta ve iatrojenik olgularda görülebilmektedir (154). Bu çalışmada da HLH hastaları içerisinde döküntünün en sık görüldüğü grubun MAS olduğu tespit edilmiştir. MAS hastalarında MIS-C ile benzer oranda (%52,3) döküntü saptanmıştır.

Gastrointestinal sistem tutulumu MIS-C hastalarında döküntü ile birlikte en sık rapor edilen bulgular arasında olmakla birlikte patofizyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. ACE2 reseptörü SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezinde önemli olup viral *spike* (S) glikoproteini için reseptör görevi görmektedir (322). ACE2'nin tüm ince bağırsak yüzeyinde kesintisiz, kolonda ise düzensiz ve ince bağırsaklara göre daha az yoğun bir dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir (323). Virüsün ACE2+ matür enterositleri enfekte ettiği gösterilmiştir ve bağırsağın viral replikasyonun potansiyel bir bölgesi olduğu ve bunun lokal ve sistemik hastalık bulgularına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (324). Bir otopsi çalışmasında MIS-C kriterlerini sağlayan ve kolit tanısı olan bir hastanın intestinal doku örneğinde viral partiküller saptanmıştır (325). COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzamış GİS belirtileri olan hastalarda da viral persistans, mukozal ve sistemik immün disregülasyon suçlanmaktadır (326). MIS-C hastalarındaki GİS tutulumunda da bu faktörlerin rolü olabileceği düşünülmüştür. Farklı derlemelerde %82 ile 92 aralığında değişen oranlarda GİS tutulumu rapor edilmiştir (1, 66, 95, 327). Karın ağrısı (%58,4), kusma (%57,5) ve ishal (%50,4) en sık GİS yakınmaları arasında gösterilmiştir (1). Bu çalışmada MIS-C hastalarının %74,8'inde en az bir GİS yakınması saptanmıştır. Karın ağrısı %47,2 ile en sık GİS yakınması iken onu %43,1 ile ishal izlemiştir. MIS-C hastalarının bir kısmında akut karın kliniği görülebilmektedir. Rouva ve ark. (68) tarafından yapılan 385 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir derlemede hastaların

%18,7'sinde akut abdomen saptanmıştır. Bu hastaların %48,6'sına laparotomi yapıldığı ancak laparotomi yapılan hastaların %51,4'ünde gerçek bir abdominal cerrahi acil tespit edilmediği vurgulanmıştır. Araştırmacılar bu hastaların yönetiminde dikkatli bir değerlendirme ile cerrahi dışı medikal tedavileri göz önünde bulundurması önerilmiştir. MIS-C hastalarında apandisit eşlik edebileceği veya hastalarda apandisit taklit eder bir kliniğin olabileceği belirtilmiştir (328). Apandektomi yapılan 21 MIS-C hastasında apandiks dokusunun histolojik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada akut apandisit için tipik olan muskularis propriada nötrofilik infiltrasyonun bu hastalarda tespit edilmediği bildirilmiştir (329). Bu çalışmada da üç hastada (%2,4) radyolojik olarak apandikte inflamasyon ile uyumlu görünüm saptanmış olup MIS-C tedavisi ile birlikte intravenöz sıvı ve antibiyotik tedavisi ile hastaların bulguları düzelmiştir. Bir hasta ise akut apandisit tanısı ile farklı bir merkezde apandektomi uygulanması sonrası hastanemize uzamış ateş ve şok kliniği ile sevk edilmiş, SARS-CoV-2 IgG pozitif saptanan hastaya MIS-C tanısı ile metilprednizolon, İVİG ve anakinra ile birlikte destek tedavisi olarak pozitif inotropik tedavi ve non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanmış, kliniğinin düzelmesi sonrası yatışının onikinci gününde taburcu edilmiştir. Jackson ve ark. (70) da apandisit tanısı ile opere edilen postoperatif ateş, hipotansiyon ile birlikte yoğun bakım ünitesi yatışı gerçekleştirilen, İVİG, steroid ve destek tedaviler ile düzelme sağlanan bir MIS-C olgusu bildirmiş olup MIS-C hastalarında radyolojik olarak apandisit saptanması halinde MIS-C'nin medikal tedavisinin öncelenmesi ve cerrahi kararının hastanın yakın takibi ve klinik seyri göz önüne alınarak verilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. HLH hastalarında da bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi spesifik olmayan yakınmalar görülebilmekle birlikte hastalığın belirleyici özelliklerinden biri olarak değerlendirilmemektedir (154). Pek çok HLH çalışmasında GİS yakınmalarının sıklığı hakkında bilgi verilmemiştir (171, 330). Bu çalışmada MIS-C hastalarında HLH hastalarında göre GİS yakınmalarının sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup hastaların ayırıcı tanısında yönlendirici olabileceği düşünülmüştür.

Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) ile KH arasındaki fenotipik benzerlik ilk olguların yayınlandığı dönemden itibaren dikkat çekmiştir (4). Ortak birtakım özellikleri olmakla birlikte her iki hastalığın sıklıkla farklı yaş gruplarını etkilediği gösterilmiştir (1, 96). KH tipik olarak beş yaş

altı çocukları etkilemekteyken MIS-C hastalarının ortanca yaşı farklı derlemelerde 8,4-9 yıl aralığında bildirilmiştir (1, 66, 101, 331). Bu çalışmada da MIS-C hastalarının ortanca yaşı önceki çalışmalar ile benzer şekilde 8,5 yıl olarak bulunmuştur. Primer HLH sıklıkla iki yaş altı çocukları etkilemekle birlikte daha ileri yaşta tanı alan hastalar da bildirilmiştir (332, 333). Bu çalışmada primer HLH hastalarının %73'ünün (19 hasta) iki yaş altında olduğu tespit edilmiştir. Tanı yaşı iki yılın üzerinde olan hastalarda ortanca tanı yaşı 6,7 yıl olarak saptanmış olup bu veriler daha büyük hasta yaşının primer HLH tanısını dışlamayacağını vurgulamaktadır. Bu çalışmada beklendiği şekilde primer HLH hastalarının tanı yaşı MIS-C hastalarına göre anlamlı olarak küçük olarak bulunmuştur. Ancak en küçüğü iki aylık olmak üzere MIS-C hastalarının %6,5'i (8 hasta) iki yaşın altında tanı almış olup hastaların doğru tanısı için diğer klinik ve epidemiyolojik özelliklerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Kawasaki hastalığı ile fenotipik benzerlik gösteren MIS-C'de hastaların %40-50'sinin klasik veya atipik KH kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (3, 95). KH benzeri bulgular arasında non-pürülan konjonktivit hastaların %47-81'inde raporlanmıştır (1, 49, 75, 334). Bu çalışmada da benzer şekilde MIS-C hastalarının %63,4'ünde konjonktivit saptanmıştır. Feldstein ve ark. (95) hastaların %42'sinde oral mukozal değişiklikler bildirirken Toubiana ve ark. (334)'nın çalışmasında bu oran %76 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise hastaların %52,8'inde oral mukoza değişiklikleri saptanmıştır. Dudak değişiklikleri (kızarıklık dudaklar veya kuru çatlak dudaklar) %29,3 ile en sık oral mukoza değişikliği iken bunu %19,5 ile beyaz çilek dili ve %14,6 ile kırmızı çilek dili takip etmiştir. Servikal lenfadenopati çeşitli çalışmalarda %10-37 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (49, 95, 291). Bu çalışmada da benzer şekilde hastaların %27,6'sında servikal lenfadenopati saptanmıştır. Toplam 662 MIS-C hastasının değerlendirildiği sistematik bir derlemede hastaların %19,3'ünde ekstremitte ödeme rapor edilmiştir (75). Bir başka çalışmada ise hastaların %37'sinde periferik ekstremitte değişiklikleri bildirilmiştir (95). Bu çalışmada ise hastaların %13'ünde ekstremitte değişiklikleri (ödem ve/veya soyulma) saptanmıştır. HLH hastalarında ise lenfadenopati dışında yukarıda sıralanan KH ile ilişkili bulgular az sayıda olguda tespit edilmiştir. Konjonktivit HLH tanılı yedi hastada saptanmış olup bunların altısını KKKA'ya sekonder gelişen E-HLH hastaları oluşturmuştur. Konjonktival

enjeksiyonun KKKA'da sıklıkla mevcut olduğu önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (335). M-HLH hastalarında diğer HLH alt gruplarına göre daha sık ve MIS-C hastaları ile benzer sıklıkta servikal lenfadenopati saptanmış olup bunun altta yatan primer hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Respiratuar tutulum MIS-C hastalarında COVID-19'a göre daha az görülmektedir (100). MIS-C hastalarında solunum sistemi belirtileri çeşitli çalışmalarda %39-50 arasında rapor edilmiştir (1, 49, 66). Toplam 68 çalışma ve 953 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir derlemede hastaların %26,7'sinde dispne, %23,9'unda üst solunum yolu belirtileri ve %35,5'inde radyolojik infiltratlar rapor edilmiştir (1). Bu çalışmada ise MIS-C hastalarının %34,1'inde herhangi bir solunum sistemi yakınması veya klinik bulgu saptanmıştır. Hastaların %22,8'inde dispne, %20,3'ünde takipne, %13,8'inde öksürük tespit edilmiştir. HLH hastalarının ise %43,4'ünde respiratuar yakınmaların mevcut olduğu tespit edilmiştir. Seguin ve ark. (336) takipne, dispne, öksürük, hemoptizi, oskültasyon bulgusu, radyolojik bulgu, oksijen desteği ihtiyacı ve mekanik ventilasyon gereksinimini pulmoner tutulum olarak değerlendirdikleri 219 sekonder HLH hastasının dâhil edildiği çalışmalarında pulmoner tutulumu %54 olarak rapor etmiştir. Enfeksiyonlar, pulmoner ödem ve maligniteler bu hastalarda akciğer tutulumunun ne sık nedenleri olarak gösterilmiştir (336). Bu çalışmada da HLH grubundaki hastaların %10,1'inde solunum yolu virüsleri ve %28,8'inde alt solunum yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Mevcut solunum sistemi yakınmalarının ön planda altta yatan enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Kardiyovasküler sistem tutulumu MIS-C hastalarında sık görülen bulgular arasında yer almaktadır. Toplam 98 çalışma ve 2275 MIS-C hastasının dâhil edildiği bir çalışmada kardiyak belirtiler hastaların %66'sında rapor edilmiştir (337). Hoste ve ark. (1) tarafından bildirilen bir başka derlemede ise KVS tutulumu %79,3 gibi daha yüksek bir oranda bildirilmiştir. Taşikardi (%76,7), hemodinamik şok veya hipotansiyon (%59,9) ve miyokardit (%41,4) en sık KVS tutulumunu işaret eden bulgular arasında sıralanmıştır (1). Bu çalışmada da MIS-C hastalarında KVS tutulumu önceki veriler ile benzer şekilde %76,4 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %41,5'inde troponin yüksekliği, %38,4'inde taşikardi, %38,2'sinde hipotansiyon tespit edilmiştir. Hastaların %34,1'inde pozitif inotropik tedavi gereksinimi olmuştur. Hoste ve ark. (1) hastaların %40,4'ünde hafif-orta derecede azalmış sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonu (%30 ile 55 arasında) ve %7,1'inde ileri derece sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu <%30) bildirmiştir. Bu çalışmada ise MIS-C hastalarında bu oranlar sırasıyla %17,1 ve %1,6 olarak tespit edilmiş olup hipotansif olan hastaların büyük bölümüne pozitif inotrop tedavisi altında EKO yapılmış olmasının bunda etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada HLH hastalarında KVS tutulumu %63,6 olarak bulunmuştur. Bu oran MIS-C hastalarına göre daha düşük olmakla birlikte yine de oldukça sık olduğu söylenebilir. Kardiyak tutulum Rochefoucauld ve ark. (338) tarafından HLH'nin yüksek mortalite ile ilişkili, ihmal edilmiş bir belirtisi olarak tanımlanmıştır. Literatürde HLH hastalarında KVS tutulumu iyi tanımlanmamıştır (338). Hastalarda tanı anında veya izleminde enflamasyon veya ilaç toksisitesi kaynaklı kardiyak disfonksiyon gelişebileceği belirtilmiştir (177). HLH hastalarında kardiyak tutulumun sitokinlerin direkt kardiyotoksik etkisi, septik kardiyomiyopati veya enfeksiyöz tetikleyicilerin kardiyak etkilerinin sonucu olabileceği öne sürülmüştür (338). Colzani ve ark. (339) tarafından kardiyomiyositler COVID-19 pozitif hastalar ile ARDS hastalarının serum örneklerine maruz bırakılmış ve kardiyomiyosit viabilitesinin her iki grupta viral transdüksiyondan bağımsız olarak belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir. Daha yüksek IL-6, TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-10 gibi temel enflamatuvar sitokin seviyelerinin daha kötü kardiyomiyosit viabilitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (339). Ayrıca ağır seyirli COVID-19 hastalarından alınan serumlarda IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın kombine blokajının kardiyomiyosit viabilitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (339). HLH de çok sayıda sitokin düzeyinde yükselmenin izlendiği sitokin fırtınası ile karakterize bir sendromdur (7). HLH hastalarında benzer şekilde kardiyak tutulumda asıl belirleyici artan sitokin düzeyleri olabilir.

Endotel hücre aktivasyonunun temel belirleyicilerinden biri, daha sonra trombosit aktivasyonunu tetikleyebilecek immün hücre adezyonuna ve von Willebrand faktör (vWF) birikimine yol açan ICAM (*Intercellular adhesion molecule*)-1 membran ekspresyonudur (339). TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  endotel hücre aktivasyonunun temel araçlarıdır (340). Endotel hücrelerini kemokin salgılamaları ve lökosit adezyon moleküllerini eksprese etmeleri için uyarırlar ve endoteli prokoagülan bir yüzeye dönüştürürler (340). Endotel hücrelerinin ağır COVID-19 ve ARDS hasta serumlarına maruz bırakılması sonrası ICAM-1 ekspresyonunda artış olduğu

gösterilmiştir (339). MIS-C hastalarında da IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeylerinde artış tespit edilmiştir (58, 341). Erişkinlerde COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-A) tanılı hastalarda da endotelyal ICAM-1 ekspresyonunda artış saptanmıştır (342).

Kawasaki hastalığında, hastalığın ilk iki haftasında nekrotizan arterit gelişmektedir (343). Nekrotizan arterit koroner arterin intima ve media tabakası ile adventisiasının bazı kısımlarını kademeli olarak tahrip eden nötrofilik infiltrasyonla ilişkilidir (343). CD8<sup>+</sup> T hücreleri, plazma hücreleri, monositler ve makrofajlar subakut kronik arterit sırasında inflamatuvar infiltratı oluşturmaktadır (343). Bu hücreler IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinler salgılayarak lüminal miyofibroblast proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır ve miyofibroblastlar ve bunların matriks ürünleri koroner arter lümeninin aşamalı olarak tıkanmasına neden olmaktadır (343). Matriks metalloproteinazlarının (MMP) hem enflamasyon hem de doku yeniden modelleme (*remodelling*) süreçlerinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (344). Vasküler düz kas hücresi göçüne ve neointimal oluşuma aracılık ettiği bilinen MMP3 ve MMP9'un ekspresyonunun KH'de arttığı gösterilmiştir (345, 346). Bu MMP'lerin dolaşımdaki seviyelerinin KH'de koroner arter anevrizması gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (347). Tek nükleotid polimorfizmlerinin (*Single nucleotide polymorphism*, SNP) farklı popülasyonlarda KH'ye değişken duyarlılıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (343). MMP3 genindeki SNP'lerin koroner arter anevrizması gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (348). Bu proteaz IL-1 tarafından tetiklenen sinyalin damar düz kas hücrelerinin göçüne ve onların proliferatif miyofibroblastlara dönüşümüne yol açmasında etkili bir faktör olarak kabul edilmektedir (349, 350). MIS-C tanılı hastalarda MMP-1, 2, 3, 8, 9, 12 ve 13 düzeylerinin akut COVID-19 ve konvelesan dönemdeki COVID-19 hastaları ile kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (351). MIS-C'de artan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinler, lüminal miyofibroblast proliferasyonuna ve vasküler endotelde ICAM-1 ekspresyonunu artırarak enflamatuvar hücre adezyonuna katkıda bulunarak KH'dekine benzer şekilde koroner arter anevrizmasına giden süreci başlatıyor olabilir. Ancak proenflamatuvar sitokinlerde benzer artışların görüldüğü diğer sitokin fırtınası sendromlarından farklı olarak *remodelling* sürecinde önemli olan MMP'lerin MIS-C

hastalarında artan düzeyi koroner arter anevrizması oluşumunda belirleyici faktör olabilir. KH hastalarında Uzak Doğu toplumlarında KH'ye artmış duyarlılığa neden olduğu düşünülen SNP'ler, benzer şekilde MIS-C'de KH'dekinden farklı etnik gruplardaki artmış duyarlılıktan sorumlu olabilir.

Koroner arter dilatasyonu z-skoru 2-2,5 arasında olan hastalar için kullanılmakta iken z-skoru 2,5 ve üzerinde olan hastalarda koroner anevrizmadan bahsedilmektedir (288). Tedavi edilmediği takdirde %26-40 hastada saptanan koronerlerde dilatasyon ve anevrizmalar KH'deki başlıca komplikasyonlar arasında yer almaktadır. İVİG tedavisi ile birlikte bu oran %3-6'ya kadar düşmüştür (288). MIS-C hastalarında da koroner arter tutulumu farklı çalışmalarda geniş bir aralıkta değişen oranlar bildirilmekle birlikte hastalığın önemli bulgularından bir tanesidir. Dufort ve ark. (45) tarafından bildirilen 93 hastanın ekokardiyografi verisinin olduğu bir çalışmada koroner arter anevrizması %9 oranında rapor edilmiştir. Whittaker ve ark. (3) tarafından bildirilen bir vaka serisinde koroner arter tutulumu (dilatasyon veya anevrizma) %14 olarak rapor edilirken Feldstein ve ark. (95) çalışmalarında hastaların %8'inde koroner arter anevrizması bildirmiştir. Toubiana ve ark. (352) tarafından bildirilen bir başka çalışmada ise hastaların %24'ünde koroner arteriyal dilatasyon saptandığı ancak hiçbir hastada anevrizma izlenmediği bildirilmiştir. Yukarıda da görüldüğü üzere bazı çalışmalarda dilatasyon ve anevrizmanın ayrıca belirtilmemiş olması karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir. Akut dönemde MIS-C hastalarında koroner arter tutulumu önemli bir bulgu olmakla birlikte KH ile karşılaştırıldığında daha iyi bir seyir göstermektedir. Felsenstein ve ark. (353) 27 KH ve 34 MIS-C hastasını karşılaştırdıkları bir çalışmada ilk sekiz hafta içerisindeki koroner arter dilatasyonu (z skor>2) KH grubunda %22,2 (6 hasta) MIS-C grubunda %38,2 (13 hasta) olurken en az iki ay sonra yapılan kontrol görüntülemelerde KH grubunda bu oran değişmezken MIS-C grubunda sadece bir hastada dilatasyonun devam ettiği gösterilmiştir. Benzer bir sonuç Fabi ve ark. (354) tarafından yapılan 24 MIS-C ve 15 KH tanılı hastanın yer aldığı bir çalışmada da tespit edilmiştir. Çalışmada MIS-C grubunda 10 hastada (%41,7) ve KH grubunda yedi hastada (%46,7) koroner arter tutulumu saptanmış olup MIS-C grubunda bir hasta hariç tüm hastalarda İVİG ve steroid tedavisi sonrası koroner arter bulgusu düzelirken KH grubunda 46 gün sonunda üç hastada (%20) düzelme görülmemiştir (354). MIS-C grubunda İVİG ve steroid

tedavisi sonrası ateş, konjonktival hiperemi ve koroner arter tutulumu devam eden bir hastada (%12,5) infliksimab tedavisi uygulandığı ve ardından hızlı bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (354). Bu sonuç araştırmacılar tarafından MIS-C hastalarında uygulanan daha yoğun immün modülatör tedavinin koroner arter tutulumu sonuçları üzerinde etkisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (354). Bu çalışmada ise MIS-C hastalarının %7,3'ünde (9 hasta) koroner arter tutulumu tespit edilmiş olup bunlarında sadece ikisi (%1,6) anevrizmatik dilatasyondur. Önceki çalışmalarla benzer şekilde kontrol görüntülemesi mevcut olmayan bir hasta hariç hastaların tamamında 8-12 hafta sonra yapılan kontrollerde koroner arterlerin normale döndüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların tamamına İVİG tedavisi ve tamamına yakınında ortanca altı gün steroid tedavisine ek olarak hastaların büyük bir bölümüne (%62,6) anakinra tedavisi uygulanmıştır. Tedaviye dirençli KH'de anti-IL-1 tedavisinin etkinliğini gösteren ilk çalışma 2012 yılında Cohen ve ark. (355) tarafından bildirilmiştir. Takip eden yıllarda çok sayıda benzer çalışma yayınlanmıştır (134, 356, 357). Kone-Paut ve ark. (133) tarafından bildirilen ve tedaviye dirençli 11 KH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların neredeyse tamamında (10/11) anakinra tedavisi ile koroner arter z skorlarında gerileme sağlandığı bildirilmiştir. Toplam 38 hastanın dâhil edildiği bir derlemede ise özellikle koroner arter tutulumu olan standart tedaviye dirençli KH'de anakinra tedavisinin bir seçenek olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (358). Yukarıda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinlerin koroner arter anevrizması oluşumu üzerindeki anahtar rollerinden bahsedilmiştir. Bu çalışmada anakinra tedavisinin dâhil edildiği yoğun immün modülatör tedavinin MIS-C hastalarında koroner arter tutulumu sonuçları üzerine olumlu etki sağlamış olabileceği düşünülmüştür. Primer HLH tanılı hiçbir hastada koroner arter tutulumu tespit edilmemiştir. Sekonder HLH grubunda ise koroner arter tutulumu sadece MAS grubundaki dört hastada tespit edilmiştir. Bu dört hastanın ikisinde KH altta yatan hastalık iken birinde PAN diğerinde ise sJIA'nın altta yatan hastalık olduğu saptanmıştır. Koroner arter tutulumu PAN ve KH için bilinen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bir otopsi çalışmasında PAN tanılı hastaların %50'sinde koroner arterit saptandığı bildirilmiştir (359). Sistemik JIA hastalarında da koroner arter tutulumu görülebileceği, hastaların sıklıkla hatalı olarak KH tanısı aldıkları ve İVİG tedavisine yanıtız hastalarda düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (360). Zhang ve ark. (361) tarafından da hatalı olarak KH tanısı alan İVİG

tedavisine yanıtızsız koroner arter tutulumu saptanan sJIA'ya sekonder bir MAS olgusu bildirilmiştir. Bu çalışmada koroner arter anevrizması saptanan bir hasta benzer şekilde farklı bir merkezde KH tanısı ile İVİG tedavisi almış, merkezimize İVİG dirençli KH ön tanısı ile sevk edilmiş ve izlemde PAN tanısı almıştır. MAS grubu dışında HLH hastalarında koroner arter tutulumu beklenen bir bulgu olmamakla birlikte KH başta olmak üzere diğer romatolojik hastalıklar zemininde de koroner arter anevrizmaları gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Akut faz reaktanlarında yükseklik, normal veya yüksek lökosit sayısı ile birlikte lenfopeni ve KH'nin aksine düşük veya normal trombosit sayısı MIS-C hastalarında sıklıkla mevcuttur (1). D-dimer ve fibrinojen düzeyinde yükseklikler ile troponin ve BNP gibi kardiyak belirteçlerde yükseklik de MIS-C hastalarında sık saptanan bulgular arasındadır (1). HLH hastalarında ise yüksek CRP ve düşük ESH, sitopeniler, organ hasarının biyokimyasal göstergeleri, koagülasyon parametrelerinde bozukluk, hipertrigliseridemi ve hiperferritinemi beklenen bulgular arasında yer almaktadır (154). Bu çalışmada da her iki hasta grubunun laboratuvar değerlerinin incelenmesi sonucu literatür ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Pek çok laboratuvar parametresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Sitopeniler HLH hastalarında karakteristik olup anemi, lökopeni ve trombositopeni bu grupta beklendiği şekilde daha sık olarak tespit edilmiştir. CRP her iki grupta da sıklıkla yüksek olmakla birlikte MIS-C hastalarında daha yüksek değerler saptanmıştır. MIS-C hastalarında ferritin düzeyinde ılımlı yükseklikler izlenirken HLH hastalarında daha yüksek değerler tespit edilmiştir. ESH, MIS-C hastalarında HLH grubuna göre daha yüksek saptanmış olmakla birlikte hastaların büyük bölümünün İVİG tedavisi alması nedeni ile izlemde kullanımı kısıtlıdır. ARC tarafından MIS-C hastalarında da MAS gelişebileceği ve tedavi yaklaşımının bu hastalarda farklılık gösterdiği belirtilmiştir (91). MIS-C hastalarında belirgin ferritin yüksekliği veya lenfopeni dışında sitopenilerin gelişmesi halinde MAS açısından dikkatli olunmalıdır.

Hiponatremi MIS-C hastalarında sık görülen bulgulardan bir tanesidir (49). Erişkin COVID-19 olgularında hiponatremi daha uzun hastane yatışı, mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte benzer ilişki MIS-C olgularında gösterilememiştir (77, 93). Bu çalışmada da MIS-C hastalarının %55,3'ünde hiponatremi ( $\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$ ) saptanmış ancak hiponatreminin tek başına

YBÜ yatışı, invaziv MV gereksinimi, pozitif inotropik tedavi gereksinimi veya daha uzun hastane yatış süresi için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Hiponatremi HLH hastalarında da beklenen anormal laboratuvar bulguları arasında gösterilmektedir (362). Bu çalışmada da MIS-C grubu ile benzer şekilde HLH hastalarının yaklaşık yarısında (%50,5) hiponatremi tespit edilmiştir.

Pandeminin erken döneminde MIS-C olgularında standart tedavi algoritmalarının yokluğunda hastaların yönetimi klinisyenler açısından zorlayıcı olmuştur. Ancak MIS-C ile pek çok yönden benzerliği olan KH ve akut miyokarditteki kullanımları nedeni ile ilk olguların bildirildiği dönemden itibaren İVİG ve steroid tedavileri en sık kullanılan tedaviler arasında yer almıştır (4, 75, 95). Anakinra özellikle MAS hastalarında olmak üzere sitokin fırtınası ile karakterize pek çok durumda kullanılmakta olup MIS-C hastalarında da pandeminin erken dönemlerinden itibaren anakinra tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (3, 327, 363). ACR tarafından Temmuz 2020’de ilk tedavi kılavuzunun yayınlanması ile standart bir tedavi yaklaşımı oluşturulması yolunda önemli bir adım atılmıştır (364). İlerleyen dönemde yeni bilgiler ışığında kılavuz güncellenmiştir (91, 365). ACR tarafından önerilen güncel kılavuzda hastaneye yatırılan MIS-C hastalarında 2 g/kg İVİG tedavisi ve 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi önerilmekte olup persistan ateş ve/veya devam eden belirgin organ hasarı olan refrakter hastalarda yüksek doz steroid, anakinra ve MAS özellikleri izlenmeyen hastalarda infliksimab tedavisi önerilmiştir (91). Bu çalışmaya dâhil edilen MIS-C hastalarının tamamı İVİG tedavi almıştır. Hastaların %94,3’ü 2 g/kg İVİG tedavisi alırken geri kalan hastalarda ek İVİG dozları uygulanmıştır. Hastaların neredeyse tamamı (%95,9) steroid tedavisi almış olup ortalama steroid kullanım süresi altı gün olmuştur. Standart tedavi önerilerinin olmadığı pandeminin erken döneminden itibaren tüm hastalar çalışmaya dâhil edilmiş olmasına rağmen literatür ile karşılaştırıldığında bu oranların oldukça yüksek olduğu görülmektedir (1, 49, 95). Çeşitli derlemelerde İVİG tedavisinin hastaların %69-84’ünde ve sistemik steroidlerin hastaların %49-64’ünde kullanıldığı bildirilmiştir (1, 49, 66, 95). Yüksek doz (>4 mg/kg/gün) anakinra tedavisi ACR tarafından refrakter hastaların tedavisinde önerilmekte olup bu çalışmada hastaların %62,6’sında anakinra tedavisi ortalama 3 mg/kg/gün dozunda ve ortalama dört gün süre ile kullanılmıştır. Toplam dört hastada (%3,3) tosilizumab kullanılmış bu hastalardan birinde anakinra

tedavisi de kullanılmıştır. Bu çalışmada MIS-C hastalarında biyolojik ajan kullanımı %65 (80 hasta) olarak saptanmıştır. Bu oranın hem anakinra kullanımı hem de anakinranın da dâhil olduğu biyolojik ajan kullanımı açısından literatür ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Feldstein ve ark. (95) tarafından 186 MIS-C hastasının değerlendirildiği bir çalışmada anakinra kullanımı %13, anti-IL-6 tedavilerin (tosilizumab ve siltiksumab) kullanımı %8 olarak rapor edilmiştir. Hoste ve ark. (1) tarafından bildirilen bir başka çalışmada ise en sık anakinra (%7,6) ve IL-6 inhibitörleri (%6,7) olmak üzere biyolojik ajan kullanımı %16,3 olarak rapor edilmiştir. Bu veriler merkezimizde biyolojik ajan kullanımı için eşiğin düşük tutulduğu ve kötü gidiş ön görülen hastalarda sıklıkla ACR tarafından önerilenden daha düşük dozlarda olmak üzere anakinra tedavisinin tercih edildiğini göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda MIS-C hastalarda MAS tanısı için 2016 sJIA/MAS sınıflandırma kriteri kullanılmıştır (366, 367). Bu kriter sJIA dışı diğer pediatrik romatolojik hastalıklarda MAS sınıflandırması için sıklıkla kullanılmakla birlikte asıl olarak sJIA hastalarında gelişen MAS'ı ayırt etmek için klinik çalışmalarda kullanılması amacıyla tasarlanmış olup tüm MAS hastalarını kapsamadığı gibi MAS'ın klinik tanısı için kullanılması da amaçlanmamıştır (112, 286, 368). MIS-C hastalarında prognostik değeri ve tedaviyi yönlendirmedeki rolü net değildir. Buda ve ark. (366) 274 MIS-C hastasını sJIA/MAS sınıflandırma kriterini kullanarak MAS olan ve MAS olmayan hastalar olarak sınıflandırmış ve her iki grubu laboratuvar, tedavi ve klinik sonuçlar açısından karşılaştırmıştır. Çalışmada hastaların hiçbirinin HLH 2004 kriterini karşılamadığı ancak hastaların %21,5'inin (59 hasta) sJIA/MAS sınıflandırma kriterini karşıladığı bildirilmiştir (366). Bu çalışmada da benzer şekilde hastaların %20,3'ünün bu kriteri karşıladığı tespit edilmiştir. Buda ve ark. (366) tarafından yapılan çalışmada sJIA/MAS sınıflandırma kriterini karşılayan hastalarda daha fazla hipotansiyon görüldüğü, daha yüksek oranda steroid ve İVİG tedavisi aldığı, hastane yatış süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde bu kriterleri sağlayan hastalarda daha yüksek oranda dekompanse şok görüldüğü, daha yüksek oranda YBÜ yatışı gereksinimi olduğu, daha fazla anakinra, yüksek doz steroid ve plazma değişimi uygulandığı tespit edilmiştir. Sistemik JIA/MAS sınıflandırma kriterinin MIS-C hastalarında daha yoğun bir tedavi

gereksinimini öngörmede faydalı olabileceği düşünülmüştür. Benzer bir karşılaştırma ferritin/ESH oranı 21,5 ve üzerinde olan hastalar ile 21,5'in altında olan hastalar için de yapılmış ve yakın sonuçlar elde edilmiştir. Sistemik JIA/MAS sınıflandırma kriterinden farklı olarak tanı anındaki ferritin/ESH oranının mortaliteyi öngörmede daha etkili olduğu saptanmıştır. Ancak mortalitenin düşük olması nedeniyle daha büyük hasta kohortlarının bu açıdan değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Plazmaferez ve sitokin absorbe eden filtre teknolojileri COVID-19 dâhil olmak üzere sitokin fırtınası ile karakterize durumlarda diğer immün modülatör tedavilere ek olarak tercih edilebilmektedir (7). MIS-C hastalarında terapötik plazma değişimi (TPD) için rehberlere girmiş bir öneri olmamakla birlikte olumlu sonuçlar bildirilmiştir (369-371). Bu çalışmaya dâhil edilen MIS-C hastalarının %22,8'ine ve HLH hastalarının %19,2'sine TPD uygulanmış olup MIS-C hastalarının tedavisinde TPD'nin yerinin daha iyi belirlenebilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ciddi bir klinik seyir göstermekle birlikte MIS-C olgularında mortalite nispeten düşük olup farklı çalışmalarda %1,9-2,4 aralığında raporlanmıştır (1, 95, 372). Bu çalışmada MIS-C hastalarında mortalite %3,3 (4 hasta) olarak saptanmıştır. Kaybedilen bir hasta pandeminin erken bir döneminde Mart 2020'de başlayan solunum yakınmalarını döküntü ve mukozal tutulum takip etmiş, Stevens-Johnson sendromu tanısı ile farklı bir merkezde steroid ve İVİG tedavisi başlanmış, solunumunun kötüleşmesi üzerine entübe olmuş, endotrakeal aspirat örneğinde SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanmış, ARDS gelişmesi üzerine ECMO tedavisi açısından merkezimize kabul edilmiş olup merkezimizde Nisan 2020'de ağır COVID pnömonisi, Stevens-Johnson sendromu tanıları ile tosilizumab ve steroid tedavisi uygulanmış ancak ARDS ve ECMO ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Hastaya o dönemde yapılan ekokardiyografide koroner arter dilatasyonu da saptanmış olup retrospektif olarak MIS-C tanısı konulmuş ve çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hasta dışlandığı takdirde geri kalan hastalardaki mortalite %2,5 olup literatür ile benzerdir. Kaybedilen bir diğer hasta ise akut böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve dekompanse şok kliniği ile entübe olarak sevk ile kabul edilmiş, İVİG, sistemik steroid, anakinra ve plazma değişimi tedavileri ile birlikte destek tedavileri uygulanmış, yatışının 28. gününde solunum yetmezliği nedeni ile ECMO cihazına

bağlanmış ancak aynı gün hasta metabolik asidoz ve çoklu organ yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir. Kaybedilen diğer iki hastanın ise altta yatan malignitesi olup (rabdomiyosarkom ve lenfoma) kemoterapi sonrası COVID-19 pnömonisi gelişmiş, takip eden dönemde uzamış ateş ile birlikte MIS-C kliniği gelişmiş olup yatışlarının 30 ve 46. günlerinde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Hastanemizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu ve bir ECMO merkezi olması nedeni ile ECMO gereksinimi açısından ağır seyirli hastaları sevk ile kabul eden bir merkez olması göz önüne alındığında mortalitenin düşük olduğu söylenebilir. Primer HLH hastalarında mortalite deneyimli merkezlerde bile yaklaşık %40 civarındadır (7). Bu çalışmada primer HLH hastalarındaki mortalite benzer şekilde %38,5 olarak tespit edilmiş olmakla birlikte izlemde takipten çıkan sekiz hastanın son durumu bilinmemektedir. Sekonder HLH hastalarında ise mortalite altta yatan nedene göre değişkenlik göstermektedir (274). Anakinra tedavisi ile birlikte MAS hastalarında en iyi sağkalım oranlarının MAS hastalarında olduğu bildirilmiştir (274). Bu çalışmada da benzer şekilde %95,5 ile en yüksek remisyon MAS grubunda sağlanmıştır.

## 6. SONUÇLAR

1. Hemofagositik lenfhistiositoz tanımlı hastaların %13,1'ini (26 hasta) primer HLH hastaları ve %86,9'unu (172 hasta) sekonder HLH hastaları oluşturmuştur.
2. Primer HLH hastalarının %88,5'i ve sekonder HLH hastalarının %65,1'i H skoru için tanısal eşik değeri olarak önerilen 169 puanın üzerinde bir puana sahipken MAS hastalarının sadece %52,3'ünün bu kriteri sağladığı tespit edilmiştir.
3. Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanımlı hastaların %4,9'u H skoru için tanısal eşik değeri olarak önerilen 169 puanın üzerinde bir puana sahipken %20,3'ünün 2016 sJIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir.
4. Primer ve sekonder HLH hastalarının sırasıyla %96,2 ve %93,6'sında, MAS hastalarının ise %84,1'inde ferritin/ESH oranının  $\geq 21,5$  olduğu gösterilmiştir.
5. Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanımlı hastaların %13'ünün klasik KH, %27,6'sının ise atipik KH kriterlerini karşıladığı saptanmıştır.
6. Primer HLH hastalarının %53,8'ini mutasyon pozitif hastalar oluşturmuştur. Mutasyon pozitif hastaların yarısından fazlasında *STX11* veya *PRF1* mutasyonu tespit edilmiştir.
7. Primer HLH tanımlı hastaların %38,5'inde tanı anında, %46,2'sinde ise tanı sonrası herhangi bir dönemde MSS tutulumu saptanmıştır.
8. Sistemik JIA (%65,9) ve SLE (%13,6) MAS hastalarında altta yatan en sık romatolojik hastalıklar olarak tespit edilmiştir.
9. Malignite ilişkili HLH'lerin %75'inin hematolojik malignite zemininde geliştiği ve hematolojik malignitelerin yarısından fazlasını lenfomaların oluşturduğu saptanmıştır.
10. Enfeksiyon, malignite veya romatolojik hastalık zemininde gelişmeyen sekonder HLH hastalarının yaklaşık yarısında altta yatan doğuştan metabolik hastalıkların olduğu tespit edilmiştir.

11. Tüm HLH hastalarının %58,6'sında bir enfeksiyöz tetikleyici saptanmıştır. Bunların %45,7'sinde virüsler, %19'unda bakteriler ve %7,8'inde mantarlar etken olarak tespit edilmiştir. EBV %12,1 ile en sık tetikleyici ajan iken bunu %9,5 ile KKKA virüsünün takip ettiği gösterilmiştir.
12. Primer HLH hastalarının %30,8'inde, M-HLH hastalarının %58,3'ünde ve MAS hastalarının % 36,3'ünde bir enfeksiyon odağı veya etkeni tespit edilmiştir.
13. Primer HLH hastalarını tanı yaşı hem sekonder HLH hem de MIS-C hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. MIS-C ve sekonder HLH tanılı hastaların tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
14. Primer HLH hastalarında anne-baba akrabalığı oranının %65,4 ile MIS-C ve sekonder HLH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
15. Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanılı hastaların %15,4'ünde herhangi bir komorbidite tespit edilmiştir. Astım %4,1 ile en sık komorbid hastalık olarak saptanmıştır.
16. Döküntü MIS-C ve MAS hastalarının yarısından fazlasında (sırasıyla %54,5 ve %52,3) saptanmıştır. MAS hastaları dışlandığı takdirde HLH hastalarının yalnızca %19,5'inde döküntü olduğu tespit edilmiştir.
17. Oral mukozal değişiklikler HLH tanılı sadece iki hastada tespit edilirken MIS-C hastalarının %52,8'inde saptanmıştır.
18. Respiratuar yakınmaların MIS-C hastalarında %34,1 ve HLH hastalarında %43,4 oranında görüldüğü ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.
19. Gastrointestinal sistem yakınmalarının, MIS-C hastalarında (%74,8), HLH hastalarına göre (%30,3) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık olduğu tespit edilmiştir.
20. Hepatomegali veya splenomegali MIS-C hastalarının %16,3'ünde, sekonder HLH hastalarının ise %64'ünde tespit edilmiştir. Primer HLH hastalarının neredeyse tamamında (%96,2) ve M-HLH hastalarının %58,3'ünde hepatosplenomegali tespit edilmiştir.

21. Artrit MIS-C grubunda sadece bir hastada (%0,8) artralji ise iki hastada (%1,6) tespit edilmiştir. HLH grubunda ise altısı MAS grubunda olmak üzere toplam yedi hastada (%3,5) artrit ve 13'ü MAS grubunda olmak üzere 18 hastada artralji izlenmiştir. MAS hastalarında MIS-C hastalarına göre artrit ve artraljinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık olduğu saptanmıştır.

22. SARS-CoV-2 PCR pozitif olan MIS-C hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık olarak respiratuar yakınma ve entübasyon gereksinimi olan solunum yetmezliği ile daha uzun hastane ve YBÜ yatış süreleri olduğu tespit edilmiştir.

23. Kardiyovasküler sistem tutulumunun MIS-C hastalarında (%76,4) HLH hastalarına (%63,6) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

24. Troponin ve BNP gibi kardiyak belirteçlerin MIS-C hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

25. Tanı anında hipotansiyon ve troponin yüksekliğinin MIS-C hastalarında HLH hastalarına göre anlamlı olarak daha sık olduğu gösterilmiştir. MIS-C hastalarında izlemde pozitif inotropik tedavi gerektiren dekompanse şok kliniğinin sekonder HLH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık olduğu tespit edilmiştir.

26. Koroner arter tutulumu MIS-C ve MAS hastalarında benzer oranlarda (sırasıyla %7,3 ve %9,1) görülürken primer HLH ve MAS grubu dışında kalan sekonder HLH hastalarında izlenmemiştir.

27. Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarında HLH hastalarına göre daha yüksek hemoglobin düzeyi, lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı ile daha yüksek CRP, ESH, prokalsitonin, albumin düzeyleri ve daha düşük ferritin, trigliserit, ALT, AST ve LDH düzeyleri olduğu tespit edilmiştir.

28. Hiponatreminin (Sodyum<135 mEq/L) MIS-C ve HLH hastalarının yaklaşık yarısında görüldüğü ancak her iki grupta da tek başına YBÜ yatışı, invaziv MV gereksinimi, pozitif inotropik tedavi gereksinimi veya daha uzun hastane yatış süresi için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.

29. Primer HLH tanılı hastaların %73,1'inde hemofagositoz ve %42,3'ünde serbest histiyositlerde artış saptanmıştır. Kemik iliği incelemesi yapılan sekonder HLH tanılı hastaların (134/172) ise %61,9'unda hemofagositoz, %44,8'inde serbest histiyositlerde artış saptanmıştır.

30. Primer HLH hastalarının tamamının, MIS-C hastalarının tamamına yakınının (%95,9), sekonder HLH hastalarının ise %66,3'ünün steroid tedavisi aldığı, yüksek doz steroid tedavisinin ise MIS-C ve sekonder HLH hastalarında benzer oranlarda (sırasıyla %23,6 ve %25,6) kullanıldığı saptanmıştır ( $p=0,694$ ).

31. Primer ve sekonder HLH hastalarına göre MIS-C hastalarında yatış sırasındaki steroid kullanım süresinin anlamlı olarak daha kısa ve kümülatif steroid dozunun anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

32. Primer HLH tanılı hiçbir hastada anakinra tedavisi kullanılmazken MIS-C hastalarının %62,6'ında ve MAS hastalarının %54,5'inde kullanıldığı tespit edilmiştir. MIS-C hastalarında MAS hastalarına göre anakinra tedavisinin daha yüksek dozlarda, daha kısa süreyle kullanıldığı saptanmıştır.

33. Etoposid ve siklosporin A tedavisinin primer HLH hastalarının %90'dan fazlasında kullanıldığı tespit edilmiştir.

34. Plazma değişiminin MIS-C, primer ve skonder HLH hastalarında benzer oranlarda ve hastalarının yaklaşık beşte birinde kullanıldığı saptanmıştır.

35. Bir malignite tanısı ile izlemdeyken HLH tanısı alan M-HLH hastalarının %72,2'si sadece İVİG ile tedavi edilirken ilk başvuruları HLH kliniği ile olan M-HLH hastalarında bu oran %27,8 olarak tespit edilmiştir.

36. Tanı sonrası yatış süresinin MIS-C hastalarında primer ve sekonder HLH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu bulunmuştur.

37. Sistemik JIA/MAS sınıflandırma kriterlerini karşılayan MIS-C hastalarında karşılamayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla hipotansiyon ve dekompanse şok görüldüğü, daha fazla yüksek doz steroid, anakinra ve plazma değişimi tedavisi uygulandığı, kümülatif steroid dozunun ve YBÜ yatış oranının daha yüksek olduğu, YBÜ ve hastane yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır.

38. Ferritin/ESH oranı 21,5 ve üzerinde olan MIS-C hastalarında daha fazla hipotansiyon, dekompanse şok görülmüş, daha fazla yüksek doz steroid ve plazma değişimi tedavisi uygulanmış, uygulanan kümülatif steroid dozu daha yüksek, hastane yatış süresi daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

39. Çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) grubunda kaybedilen hastaların tamamının tanı anındaki ferritin/ESH oranının 21,5 ve üzerinde olduğu saptanmıştır.

40. Renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinin sekonder HLH hastalarında MIS-C hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir ( $p=0,010$ ).

41. Remisyon oranı MIS-C hastalarında %96,7 iken sekonder HLH hastalarında %77,9 olarak saptanmıştır.

42. Hemofagositik lenfositik lenfositik hastaları içerisinde en iyi prognoz %95,5 remisyon oranı ile MAS grubunda görülmüştür.

## 7. KAYNAKÇA

1. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European journal of pediatrics*. 2021;180:2019-34.
2. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2–induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146(2).
3. 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.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
5. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), a post-viral myocarditis and systemic vasculitis—a critical review of its pathogenesis and treatment. *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:626182.
6. Pang J, Boshier FA, Alders N, Dixon G, Breuer J. SARS-CoV-2 polymorphisms and multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatrics*. 2020;146(6).
7. Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine storm syndrome. *Annual Review of Medicine*. 2023;74:321-37.
8. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2018;13:27-49.
9. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(7):1059-63.
10. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(23):2465-77.
11. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(7):447-54.
12. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clinical Rheumatology*. 2018;37:3329-35.
13. 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2022;41(4):315.

14. Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. *Clinical rheumatology*. 2013;32:899-904.
15. Lai MM. Coronavirus: organization, replication and expression of genome. *Annual review of microbiology*. 1990;44(1):303-.
16. Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, Argentiero A, Neglia C, Fainardi V, et al. Coronavirus infections in children: from SARS and MERS to COVID-19, a narrative review of epidemiological and clinical features. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020;91(3):e2020032.
17. Holmes KV. Coronaviruses (Coronaviridae). *Encyclopedia of virology*. 1999:291.
18. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2020;39(5):355.
19. Woo PC, Lau SK, Huang Y, Yuen K-Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Experimental Biology and medicine*. 2009;234(10):1117-27.
20. De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Commentary: Middle east respiratory syndrome coronavirus (mers-cov): announcement of the coronavirus study group. *Journal of virology*. 2013;87(14):7790-2.
21. Woo PC, Huang Y, Lau SK, Yuen K-Y. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *viruses*. 2010;2(8):1804-20.
22. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020;382(8):727-33.
23. Stoecklin SB, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(6):2000094.
24. Cakir B. COVID-19 in Turkey: lessons learned. *Journal of Epidemiology and Global health*. 2020;10(2):115.
25. World Health Organization. News. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern [Available from: <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>].
26. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>].
27. Arabi M, Al-Najjar Y, Mhaimeed N, Salameh MA, Paul P, AlAnni J, et al. Severity of the Omicron SARS-CoV-2 variant compared with the previous lineages: A systematic review. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2023.

28. Hui KP, Ng K-C, Ho JC, Yeung H-W, Ching RH, Gu H, et al. Replication of SARS-CoV-2 Omicron BA. 2 variant in ex vivo cultures of the human upper and lower respiratory tract. *EBioMedicine*. 2022;83.
29. COVID-19 confirmed cases and deaths [Available from: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>].
30. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, et al. Severity of acute COVID-19 in children < 18 years old March 2020 to December 2021. *Pediatrics*. 2022;149(4):e2021055765.
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
32. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Archives of disease in childhood*. 2021;106(5):429-39.
33. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2021;106(5):440-8.
34. Chang T-H, Wu J-L, Chang L-Y. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(5):982-9.
35. Assa A, Benninga MA, Borrelli O, Broekaert I, de Carpi JM, Saccomani MD, et al. Gastrointestinal Perspective of Coronavirus Disease 2019 in Children—An Updated Review. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;73(3):299.
36. Antoon JW, Hall M, Howard LM, Herndon A, Freundlich KL, Grijalva CG, et al. COVID-19 and acute neurologic complications in children. *Pediatrics*. 2022;150(5):e2022058167.
37. Raina R, Mawby I, Chakraborty R, Sethi SK, Mathur K, Mahesh S, et al. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data. *Plos one*. 2022;17(4):e0266737.
38. Simpson M, Collins C, Nash DB, Panesar LE, Oster ME. Coronavirus disease 2019 infection in children with pre-existing heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2020;227:302-7. e2.
39. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*. 2020;63:706-11.
40. Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, Gutierrez MJ, Sharma K, Linguraru MG. Pediatric lung imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric pulmonology*. 2021;56(1):252-63.

41. American Academy of Pediatrics. Critical Updates on COVID-19. COVID-19 Interim Guidance. COVID-19 Testing Guidance [Available from: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-testing-guidance>].
42. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *Jornal de pediatria*. 2021;97:7-12.
43. Zhang Y, Garner R, Salehi S, Rocca ML, Duncan D. Molecular and antigen tests, and sample types for diagnosis of COVID-19: a review. *Future Virology*. 2022;17(9):675-85.
44. Espejo AP, Akgun Y, Al Mana AF, Tjendra Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Review of current advances in serologic testing for COVID-19. *American journal of clinical pathology*. 2020;154(3):293-304.
45. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):347-58.
46. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, Shahar-Nissan K, Cohen NK, et al. Severity and incidence of multisystem inflammatory syndrome in children during 3 SARS-CoV-2 pandemic waves in Israel. *Jama*. 2022;327(24):2452-4.
47. Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, Antona D, Pariente A, Leblanc C, et al. Hyper inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: a national post-authorization pharmacovigilance study. *The Lancet Regional Health–Europe*. 2022;17.
48. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children by COVID-19 vaccination status of adolescents in France. *Jama*. 2022;327(3):281-3.
49. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, clinical features, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents—a live systematic review and meta-analysis. *Current pediatrics reports*. 2022;10(2):19-30.
50. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(22):2001010.
51. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, Verdoni L, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19:1-11.
52. Lin J, Harahsheh AS, Raghuveer G, Jain S, Chouietier NF, Garrido-Garcia LM, et al. Emerging insights into the pathophysiology of multi-system inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Canadian Journal of Cardiology*. 2023.
53. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nature medicine*. 2022;28(5):1050-62.

54. Dong D, Zheng L, Lin J, Zhang B, Zhu Y, Li N, et al. Structural basis of assembly of the human T cell receptor–CD3 complex. *Nature*. 2019;573(7775):546-52.
55. 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).
56. 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.
57. 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*. 2020;7(7):69.
58. Vella LA, Rowley AH. Current insights into the pathophysiology of multisystem inflammatory syndrome in children. *Current pediatrics reports*. 2021:1-10.
59. 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.
60. Hoste L, Roels L, Naesens L, Bosteels V, Vanhee S, Dupont S, et al. TIM3+ TRBV11-2 T cells and IFN $\gamma$  signature in patrolling monocytes and CD16+ NK cells delineate MIS-C. *Journal of Experimental Medicine*. 2022;219(2).
61. 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.
62. Ricke DO. Two different antibody-dependent enhancement (ADE) risks for SARS-CoV-2 antibodies. *Frontiers in immunology*. 2021:443.
63. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *Journal of virology*. 2020;94(5):10.1128/jvi. 02015-19.
64. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(12):731-48.
65. 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. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021;10(5):686-90.
66. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PA, Moreira AL, Ito CR, Peixoto FA, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Jornal de pediatria*. 2022;98:338-49.

67. Gün E, Kendirli T, Botan E, Demir B, Ergün E, Özdemir H, et al. Acute Abdomen—A Clinical Presentation of MIS-C in Children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2021;17(01):024-32.
68. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatrica*. 2022;111(3):467-72.
69. Yock-Corrales A, Lenzi J, Ulloa-Gutiérrez R, Gómez-Vargas J, Antúnez-Montes OY, Aida JAR, et al. Acute abdomen and appendicitis in 1010 pediatric patients with COVID-19 or MIS-C: a multinational experience from Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(10):e364.
70. Jackson RJ, Chavarria HD, Hacking SM. A case of multisystem inflammatory syndrome in children mimicking acute appendicitis in a COVID-19 pandemic area. *Cureus*. 2020;12(9).
71. Anderson JE, Campbell JA, Durowoju L, Greenberg SL, Rice-Townsend SE, Gow KW, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) presenting as appendicitis with shock. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2021;71:101913.
72. Patel JM. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Current Allergy and Asthma Reports*. 2022;22(5):53-60.
73. Bova SM, Serafini L, Capetti P, Dallapiccola AR, Doneda C, Gadda A, et al. Neurological Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Clinical, Electroencephalographic and Magnetic Resonance Imaging Peculiarities and Therapeutic Implications. An Italian Single-Center Experience. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:932208.
74. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA neurology*. 2021;78(5):536-47.
75. 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.
76. Tripathi AK, Pilania RK, Bhatt GC, Atlani M, Kumar A, Malik S. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Nephrology*. 2023;38(2):357-70.
77. Dalal N, Pfaff M, Silver L, Glater-Welt L, Sethna C, Singer P, et al. The prevalence and outcomes of hyponatremia in children with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11.
78. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(11):e276-e88.
79. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatric radiology*. 2021;51:231-8.

80. Palabiyik F, Akcay N, Sevetoglu E, Hatipoglu N, Sari EE, Inci E. Imaging of multisystem inflammatory disease in children (MIS-C) associated with COVID-19. *Academic Radiology*. 2021;28(9):1200-8.
81. 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). *American journal of roentgenology*. 2021;216(2):507-17.
82. Choi NH, Fremed M, Starc T, Weller R, Cheung E, Ferris A, et al. MIS-C and cardiac conduction abnormalities. *Pediatrics*. 2020;146(6).
83. 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.
84. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2021;22(8):896-903.
85. Royal College of Paediatrics and Child Health. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians. [Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>].
86. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>].
87. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>].
88. Melgar M, Seaby EG, McArdle AJ, Young CC, Campbell AP, Murray NL, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children: understanding differences in results of comparative effectiveness studies. *ACR Open Rheumatology*. 2022;4(9):804-10.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). [Available from: [https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp\\_cstecdc/index.html](https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp_cstecdc/index.html)].
90. 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. *The Journal of pediatrics*. 2021;229:26-32. e2.
91. 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 & Rheumatology*. 2022;74(4):e1-e20.

92. Melendez E, Whitney JE, Norton JS, Silverman M, Monuteaux MC, Bachur RG. A pilot study of the association of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and severity of illness in pediatric septic shock. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019;20(2):e55-e60.
93. Hirsch JS, Uppal NN, Sharma P, Khanin Y, Shah HH, Malieckal DA, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia and hypernatremia in patients hospitalized with COVID-19. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(6):1135-8.
94. KC S, 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 Journal of Pediatrics*. 2022;1-.
95. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334-46.
96. Lei W-T, Chang L-S, Zeng B-Y, Tu Y-K, Uehara R, Matsuoka YJ, et al. Pharmacologic interventions for Kawasaki disease in children: A network meta-analysis of 56 randomized controlled trials. *EBioMedicine*. 2022;78.
97. Fabi M, Corinaldesi E, Pierantoni L, Mazzoni E, Landini C, Bigucci B, et al. Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: a red flag for severe disease? *PloS one*. 2018;13(9):e0202658.
98. Dionne A, Dahdah N. Myocarditis and Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(1):45-9.
99. Zhang H, Zheng Q, Li F. Comparison of Clinical Features and Inflammatory Markers between Kawasaki Disease Shock Syndrome and Kawasaki Disease without Shock: A Meta-Analysis. *Journal of Healthcare Engineering*. 2021;2021.
100. 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.
101. 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.
102. Rodriguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay GM, Esteban YM, de Loizaga SR, Baker EJ, et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):e574-e84.
103. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2022;65:101516.
104. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-73.

105. Elseily EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. The microbiome in rheumatic diseases and infection. 2018;151-82.
106. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor–modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(16):1509-18.
107. Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the iceberg. *European journal of rheumatology*. 2020;7(Suppl 1):S13.
108. Jørgensen SE, Christiansen M, Høst C, Glerup M, Mahler B, Lausten MM, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis and recurrent macrophage activation syndrome due to a CASP1 variant causing inflammasome hyperactivation. *Rheumatology*. 2020;59(10):3099-105.
109. Ruscitti P, Ursini F, Berardicurti O, Masedu F, Bozzalla Cassione E, Naldi S, et al. Cytokine profile, ferritin and multi-visceral involvement characterize macrophage activation syndrome during adult-onset Still's disease. *Rheumatology*. 2023;62(1):321-9.
110. Bracaglia C, de Graaf K, Marafon DP, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, et al. Elevated circulating levels of interferon- $\gamma$  and interferon- $\gamma$ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):166-72.
111. 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. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(11):5942-50.
112. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(3):566-76.
113. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management. *Pediatric Drugs*. 2020;22(1):29-44.
114. 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. *Pediatric Rheumatology*. 2019;17:1-12.
115. 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 pediatrics*. 2022;176(6):576-84.
116. Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. *Genes & Immunity*. 2020;21(3):169-81.

117. Pawar RS, Tarkasband VA, Patil RK, Naik AV. Second episode of multisystem inflammatory syndrome in children: relapse, rebound, or recurrence? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(11):e452.
118. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(1):14-25.
119. Yeap S-T, Sheen J-M, Kuo H-C, Hwang K-P, Yang KD, Yu H-R. Macrophage activation syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Pediatrics & Neonatology*. 2008;49(2):39-42.
120. Hernández-García M, Roldan-Berengue E, Guitart C, Girona-Alarcón M, Argüello G, Pino R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and sepsis differentiation by a clinical and analytical score: MISSEP score. *European Journal of Pediatrics*. 2023:1-10.
121. Panaro S, Cattalini M. The spectrum of manifestations of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV2) infection in children: what we can learn from multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Frontiers in Medicine*. 2021;8:747190.
122. Reiff DD, Mannion ML, Samuy N, Scalici P, Cron RQ. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19(1):1-9.
123. 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).
124. 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. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771-8.
125. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *The Lancet*. 2012;379(9826):1613-20.
126. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults a meta-analysis. *International heart journal*. 2019;60(2):359-65.
127. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):11-22.
128. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):23-34.

129. 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.
130. 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. *Pediatric critical care medicine*. 2021;22(3):e178.
131. Channon-Wells S, Vito O, McArdle AJ, Seaby EG, Patel H, Shah P, et al. Immunoglobulin, glucocorticoid, or combination therapy for multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity-weighted cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5(4):e184-e99.
132. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):747-54.
133. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: a retrospective cases series. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(8):768-74.
134. Guillaume M-P, Reumaux H, Dubos F. Usefulness and safety of anakinra in refractory Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysm. *Cardiology in the Young*. 2018;28(5):739-42.
135. 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. *The Journal of pediatrics*. 2020;224:24-9.
136. Dizon BL, Redmond C, Gotschlich EC, Sule S, Ronis T, Vazzana KM, et al. Clinical outcomes and safety of anakinra in the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children: a single center observational study. *Pediatric Rheumatology*. 2023;21(1):76.
137. Çağlayan Ş, Sönmez HE, Otur Yener G, Bağlan E, Öztürk K, Ulu K, et al. Anakinra treatment in multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:942455.
138. Basaran O, Batu ED, Kaya Akca U, Atalay E, Kasap Cuceoglu M, Sener S, et al. The Effect of Biologics in the Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Single-Center Propensity-Score-Matched Study. *Children*. 2023;10(6):1045.
139. Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Scientific reports*. 2018;8(1):1994.

140. 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. *European journal of pediatrics*. 2021;180:1581-91.
141. 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).
142. Alali A, O'Neil E, Anders M, Abella J, Shekerdemian LS, Vogel TP, et al. Vasoplegic shock represents a dominant hemodynamic profile of multisystem inflammatory syndrome following COVID-19 in children and adolescents. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2022;23(6):e295.
143. Filipovich AH, Chandrakasan S. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics*. 2015;29(5):895-902.
144. Scott RB, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *The Lancet*. 1939;234(6047):194-8.
145. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Archives of Disease in Childhood*. 1952;27(136):519.
146. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, Cossman J, Tsokos M. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *The American journal of medicine*. 1983;75(5):741-9.
147. Hadchouel M, Prieur A-M, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(4):561-6.
148. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour Jr HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44(3):993-1002.
149. Henter J-I. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol*. 1991;18:29.
150. Henter J-I, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medical and pediatric oncology*. 1997;28(5):342-7.
151. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(11):e27929.
152. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Frontiers in immunology*. 2014;5:162.

153. Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83(5):434-43.
154. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(4):101515.
155. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunological Reviews*. 2019;291(1):174-89.
156. Hue SS-S, Oon ML, Wang S, Tan S-Y, Ng S-B. Epstein–Barr virus-associated T-and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020;52(1):111-27.
157. Kalinichenko A, Perinetti Casoni G, Dupré L, Trotta L, Huemer J, Galgano D, et al. RhoG deficiency abrogates cytotoxicity of human lymphocytes and causes hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;137(15):2033-45.
158. Lam MT, Coppola S, Krumbach OH, Prencipe G, Insalaco A, Cifaldi C, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(12):2778-99.
159. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(2):124-31.
160. Smith MC, Cohen DN, Greig B, Yenamandra A, Vnencak-Jones C, Thompson MA, et al. The ambiguous boundary between EBV-related hemophagocytic lymphohistiocytosis and systemic EBV-driven T cell lymphoproliferative disorder. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014;7(9):5738.
161. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *British Journal of Haematology*. 2016;174(2):203-17.
162. Cron RQ, Behrens EM, Shakoory B, Ramanan AV, Chatham WW. Does viral hemorrhagic fever represent reactive hemophagocytic syndrome? : *The Journal of Rheumatology*; 2015. p. 1078-80.
163. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014;383(9927):1503-16.
164. Brito-Zeron P, Bosch X, Pérez-de-Lis M, Perez-Alvarez R, Fraile G, Gheitasi H, et al., editors. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2016: Elsevier.

165. Gurgey A, Secmeer G, Tavit B, Ceyhan M, Kuskonmaz B, Cengiz B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(12):1116-7.
166. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2015;2015(1):177-82.
167. Campo M, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology/Oncology Clinics*. 2015;29(5):915-25.
168. Schram AM, Comstock P, Campo M, Gorovets D, Mullally A, Bodio K, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *British Journal of Haematology*. 2016;172(3):412-9.
169. Celkan T, Berrak S, Kazanci E, Özyürek E, Ünal S, Uçar C, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 2009;51(3):207.
170. Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, Woessmann W, Müller I, Suttorp M, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *British journal of haematology*. 2015;170(4):539-49.
171. Huang Z, Jia Y, Zuo Y, Wu J, Lu A, Zhang L. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a 10-year experience of a single pediatric hematology center. *Hematology*. 2020;25(1):389-99.
172. Sawhney S, Woo P, Murray K. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Archives of disease in childhood*. 2001;85(5):421-6.
173. Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT. Features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(4):616-24.
174. Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2016;36:1421-9.
175. Wang W, Gong F, Zhu W, Fu S, Zhang Q, editors. *Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? Seminars in arthritis and rheumatism*; 2015: Elsevier.
176. Han SB, Lee S-Y. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches. *World Journal of Pediatrics*. 2020;16:566-74.
177. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(15):4041-52.

178. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP, editors. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Mayo Clinic Proceedings; 2014: Elsevier.
179. Meeths M, Horne A, Sabel M, Bryceson YT, Henter JL. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(2):346-52.
180. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *American journal of clinical pathology*. 2013;139(6):713-27.
181. Gürgey A, Göğüş S, Özyürek E, Aslan D, Gümrük F, Cetin M, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatric hematology and oncology*. 2003;20(5):367-71.
182. Fisgin T, PATIROĞLU T, Ozdemir A, Celkan T, Caliskan U, Ertem M, et al. Clinical and laboratory data of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective review of the Turkish Histiocyte Study Group. *Turkish Journal of Hematology*. 2010;27(4).
183. Aliyeva L. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalında Hemofagositik Lenfohistiyositozis Tanısı Almış Pediatrik Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi; 2022.
184. Beken B, Aytac S, Balta G, Kuskonmaz B, Uckan D, Unal S, et al. The clinical and laboratory evaluation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and the importance of hepatic and spinal cord involvement: a single center experience. *haematologica*. 2018;103(2):231.
185. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter J-L. Infection-and malignancy-associated hemophagocytic syndromes: secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1998;12(2):435-44.
186. Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(3):618-26.
187. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *ASH Education Program Book*. 2009;2009(1):127-31.
188. Ammann S, Lehmberg K, Zur Stadt U, Janka G, Rensing-Ehl A, Klemann C, et al. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire. *European journal of immunology*. 2017;47(2):364-73.
189. Cannella S, Santoro A, Bruno G, Pillon M, Mussolin L, Mangili G, et al. Germline mutations of the perforin gene are a frequent occurrence in childhood anaplastic large cell lymphoma. *Cancer*. 2007;109(12):2566-71.
190. Vatsayan A, Pateva I, Cabral L, Dalal J, Abu-Arja R. Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis or an impostor: Case report and review of literature. *Pediatric Transplantation*. 2018;22(4):e13174.

191. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(1):110-4.
192. Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. 1989.
193. Zhang H-q, Yang S-W, Fu Y-C, Chen M-C, Yang C-H, Yang M-H, et al. Cytokine storm and targeted therapy in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunologic Research*. 2022;70(5):566-77.
194. Schneider EM, Lorenz I, Müller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(8):2891-8.
195. Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21. 3-22 by homozygosity mapping. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(1):165-71.
196. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Deist FL, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999;286(5446):1957-9.
197. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Söderhäll C, Samuelsson A, Janka G, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(3):590-7.
198. Huse M. Microtubule-organizing center polarity and the immunological synapse: protein kinase C and beyond. *Frontiers in immunology*. 2012;3:235.
199. Clementi R, Emmi L, Maccario R, Liotta F, Moretta L, Danesino C, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(6):2266-.
200. Cetica V, Pende D, Griffiths GM, Aricò M. Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2010;95(4):538.
201. Trizzino A, Zur Stadt U, Ueda I, Risma K, Janka G, Ishii E, et al. Genotype–phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *Journal of medical genetics*. 2008;45(1):15-21.
202. Feldmann J, Le Deist F, Ouachée-Chardin M, Certain S, Alexander S, Quartier P, et al. Functional consequences of perforin gene mutations in 22 patients with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British journal of haematology*. 2002;117(4):965-72.
203. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003;115(4):461-73.

204. Santoro A, Cannella S, Bossi G, Gallo F, Trizzino A, Pende D, et al. Novel Munc13–4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of medical genetics*. 2006;43(12):953-60.
205. Amirifar P, Ranjouri MR, Abolhassani H, Moeini Shad T, Almasi-Hashiani A, Azizi G, et al. Clinical, immunological and genetic findings in patients with UNC13D deficiency (FHL3): a systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021;32(1):186-97.
206. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter J-I, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Human molecular genetics*. 2005;14(6):827-34.
207. Brunger AT. Structure and function of SNARE and SNARE-interacting proteins. *Quarterly reviews of biophysics*. 2005;38(1):1-47.
208. Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, Edner J, Ma D, Wood SM, et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11-deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;110(6):1906-15.
209. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil H, Vraetz T, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(12):2754-63.
210. Brochetta C, Vita F, Tiwari N, Scanduzzi L, Soranzo MR, Guérin-Marchand C, et al. Involvement of Munc18 isoforms in the regulation of granule exocytosis in neutrophils. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2008;1783(10):1781-91.
211. Zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *The American Journal of Human Genetics*. 2009;85(4):482-92.
212. Côte M, Ménager MM, Burgess A, Mahlaoui N, Picard C, Schaffner C, et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(12):3765-73.
213. Pagel J, Beutel K, Lehmborg K, Koch F, Maul-Pavicic A, Rohlf A-K, et al. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(25):6016-24.
214. Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Medical Oncology*. 2013;30:1-7.
215. Popeskou S, Gavillet M, Demartines N, Christoforidis D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and gastrointestinal bleeding: what a surgeon should know. *Case Reports in Surgery*. 2015;2015.

216. Mechi AM, Al-Khalidi AA, Hasan TA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis syndrome (HLH) associated with acute pancreatitis: A case report. *Clinical Case Reports*. 2023;11(3):e7096.
217. Horne A, Beutel K. CNS Involvement in HLH (CNS-HLH). *Histiocytic Disorders*. 2018:189-96.
218. Gurgey A, Aytac S, Balta G, Oguz KK, Gumruk F. Central nervous system involvement in Turkish children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of child neurology*. 2008;23(11):1293-9.
219. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(5):1253-9.
220. Haddad E, Sulis M-L, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(3):794-800.
221. Benson LA, Li H, Henderson LA, Solomon IH, Soldatos A, Murphy J, et al. Pediatric CNS-isolated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2019;6(3).
222. Blincoe A, Heeg M, Campbell PK, Hines M, Khojah A, Klein-Gitelman M, et al. Neuroinflammatory disease as an isolated manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40:901-16.
223. Rego I, Severino M, Micalizzi C, Faraci M, Pende D, Dufour C, et al. Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement. *Pediatric blood & cancer*. 2012;58(5):810-4.
224. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(25):2728-38.
225. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open access rheumatology: research and reviews*. 2018:117-28.
226. Öst, Henter. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology*. 1998;32(4):310-6.
227. Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation disorders in hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome. *Critical care clinics*. 2020;36(2):415-26.
228. Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, Yokose N, Mizuki T, Tajika K, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Internal medicine*. 2009;48(10):775-81.

229. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang D-I, Crooks DR, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(9):1574-84.
230. Gurgey A, Unal S, Okur H, Orhan D, Yurdakok M. Neonatal primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2008;30(12):871-6.
231. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(6):1227-35.
232. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(10):1548-52.
233. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American journal of hematology*. 2015;90(3):220-4.
234. Li F, Li P, Zhang R, Yang G, Ji D, Huang X, et al. Identification of clinical features of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS): an analysis of 69 patients with hemophagocytic syndrome from a single-center in central region of China. *Medical Oncology*. 2014;31:1-7.
235. Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, Tsuji M, Tsuda H. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Annals of hematology*. 2014;93:821-6.
236. McGinnis E, Medvedev N, Richards MJ, Chen LY, Wong MP. Post-transfusion hemophagocytosis without hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019;3(4):517-22.
237. Otrrock ZK, Hock KG, Riley SB, de Witte T, Eby CS, Scott MG. Elevated serum ferritin is not specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annals of hematology*. 2017;96:1667-72.
238. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(9):2613-20.
239. Batu E, Erden A, Seyhoğlu E, Kilic L, Büyükasik Y, Karadag O, et al. Assessment of the HScore for reactive haemophagocytic syndrome in patients with rheumatic diseases. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2017;46(1):44-8.
240. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *American journal of clinical pathology*. 2016;145(6):862-70.

241. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(5):598-604.
242. Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. *Hematology/Oncology Clinics*. 2015;29(5):927-41.
243. Minoia F, Bovis F, Davì S, Horne A, Fischbach M, Frosch M, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(10):1357-62.
244. Elseily EM, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A, Cron RQ. Ferritin to erythrocyte sedimentation rate ratio: simple measure to identify macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *ACR Open Rheumatology*. 2019;1(6):345-9.
245. Minoia F, Bovis F, Davì S, Insalaco A, Lehmborg K, Shenoi S, et al. Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2017;189:72-8. e3.
246. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J, Filipovich AH. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(1):61-6.
247. Madkaikar MR, Shabrish S, Kulkarni M, Aluri J, Dalvi A, Kelkar M, et al. Application of flow cytometry in primary immunodeficiencies: experience from India. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1248.
248. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: differential diagnosis of HLH and sepsis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;114:1-12.
249. Kinasewitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor Jr FB. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Critical care medicine*. 2005;33(10):2214-21.
250. Boomer JS, Shuherk-Shaffer J, Hotchkiss RS, Green JM. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis. *Critical care*. 2012;16(3):1-14.
251. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *Bmj*. 2009;338.
252. Titze U, Janka G, Schneider EM, Prall F, Haffner D, Classen CF. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and Kawasaki disease: combined manifestation and differential diagnosis. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(3):493-5.
253. Kim SH, Song ES, Yoon S, Eom GH, Kang G, Cho YK. Serum ferritin as a diagnostic biomarker for Kawasaki disease. *Annals of Laboratory Medicine*. 2021;41(3):318-22.

254. Kim HK, Kim HG, Cho SJ, Hong YM, Sohn S, Yoo E-S, et al. Clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis related to Kawasaki disease. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2011;28(3):230-6.
255. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *The American journal of medicine*. 2011;124(7):588-97.
256. Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau J-C. Comments on: DRESS syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(5):1000-. e2.
257. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Villa RC. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal*. 2023;16(3):100673.
258. Picard M, Fernandez MI, Des Roches A, Bégin P, Paradis J, Paradis L, et al. Ceftazidime-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(4):409-12. e2.
259. Pope EI, Au H, Levy DM, Verstegen RH. Case report: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)-induced hemophagocytic disorder. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:1023522.
260. Yang JJ, Lei DK, Ravi V, Maloney NJ, Crew A, Worswick S. Overlap between hemophagocytic lymphohistiocytosis and drug reaction and eosinophilia with systemic symptoms: a review. *International Journal of Dermatology*. 2021;60(8):925-32.
261. Shukla NM, Lotze TE, Muscal E. Inflammatory diseases of the central nervous system. *Neurologic Clinics*. 2021;39(3):811-28.
262. Horne A, Wickström R, Jordan MB, Yeh EA, Naqvi A, Henter J-I, et al. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis? Current treatment options in neurology. 2017;19:1-19.
263. Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European journal of pediatrics*. 1983;140:221-30.
264. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(19):2908-14.
265. Fischer A, Virelizier J, Arenzana-Seisdedos F, Perez N, Nezelof C, Griscelli C. Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of epipodophyllotoxin, steroids, intrathecal methotrexate, and cranial irradiation. *Pediatrics*. 1985;76(2):263-8.
266. Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16–213. *Cancer*. 1980;45(10):2516-20.
267. Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, Le Deist F, Bremard-Oury C, Leverger G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *The Journal of pediatrics*. 1986;108(2):267-70.

268. Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(17):4577-84.
269. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(2):275-8.
270. Stephan J, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology*. 2001;40(11):1285-92.
271. Miettunen P, Jayanthan A, Narendran A. 7.3 Successful use of anakinra, a soluble IL-1 receptor antagonist, in pediatric rheumatic diseases associated macrophage activation syndrome/reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6(1):1-.
272. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2008;4(11):615-20.
273. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology*. 2011;50(2):417-9.
274. Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(2):326-34.
275. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e358-e67.
276. Tang S, Li S, Zheng S, Ding Y, Zhu D, Sun C, et al., editors. Understanding of cytokines and targeted therapy in macrophage activation syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2021: Elsevier.
277. Larroche C, Bruneel F, Andre M, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribout B, et al., editors. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Annales de medecine interne*; 2000.
278. Meng G-Q, Wang J-S, Wang Y-N, Wei N, Wang Z. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection. *International Immunopharmacology*. 2021;96:107606.
279. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated

hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007;29(8):569-73.

280. Wang H, Xiong L, Tang W, Zhou Y, Li F. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget*. 2017;8(35):59977.

281. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrock Z, Rojas-Hernandez C, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*. 2017;123(17):3229-40.

282. Henter J-I, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. 1991.

283. Han A-R, Lee HR, Park B-B, Hwang IG, Park S, Lee SC, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Annals of hematology*. 2007;86:493-8.

284. Pan H, Wang G, Guan E, Song L, Song A, Liu X, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for non-malignancy associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *BMC pediatrics*. 2020;20(1):1-8.

285. Bin Q, Gao J-H, Luo J-M. Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an analysis of 116 cases. *Annals of hematology*. 2016;95:1411-8.

286. Ahn SS, Yoo B-W, Jung SM, Lee S-W, Park Y-B, Song JJ, editors. In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2017: Elsevier.

287. Tada Y, Inokuchi S, Maruyama A, Suematsu R, Sakai M, Sadanaga Y, et al. Are the 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome applicable to patients with adult-onset Still's disease? *Rheumatology International*. 2019;39:97-104.

288. 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.

289. Lambrou AS, Shirk P, Steele MK, Paul P, Paden CR, Cadwell B, et al. Genomic surveillance for SARS-CoV-2 variants: predominance of the Delta (B. 1.617. 2) and Omicron (B. 1.1. 529) variants—United States, June 2021–January 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(6):206.

290. Ghodsi A, Malek A, Ghahremani S. A review of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. *cal*. 2020;12:13.

291. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(8):999-1006.

292. Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *Bmj*. 2022;376.

293. Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, Ladhani S, Group EPIMSTrtS-C-S. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(3):e518-e21.

294. Kenney PO, Chang AJ, Krabill L, Hicar MD. Decreased Clinical Severity of Pediatric Acute COVID-19 and MIS-C and Increase of Incidental Cases during the Omicron Wave in Comparison to the Delta Wave. *Viruses*. 2023;15(1):180.

295. Choe YJ, Choi EH, Choi JW, Eun BW, Eun LY, Kim Y-J, et al. Change in Severity and Clinical Manifestation of MIS-C Over SARS-CoV-2 Variant Outbreaks in Korea. *J Korean Med Sci*. 2023;38(30).

296. Laird-Gion J, Dionne A, Gauvreau K, Baker A, Day-Lewis M, de Ferranti S, et al. MIS-C across three SARS-CoV-2 variants: Changes in COVID-19 testing and clinical characteristics in a cohort of U.S. children. *European Journal of Pediatrics*. 2023;182(6):2865-72.

297. Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, Beutel K, Maul-Pavicic A, Janka G. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(6):1245-51.

298. Høeg PE, Glerup M, Mahler B, Høst C, Herlin T. Evaluation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *International Journal of Rheumatology*. 2022;2022.

299. Sullivan JE, Farrar HC, Pharmacology SoC, Therapeutics, Drugs Co. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127(3):e20103852.

300. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in children: pearls and pitfalls. *Children*. 2017;4(9):81.

301. Duthie L, Begley R. Febrile convulsions. *Paediatrics and Child Health*. 2021;31(11):415-8.

302. Strippoli R, Caiello I, Benedetti FD. Reaching the Threshold: A Multilayer Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 2013;40(6):761-7.

303. Simon AC, Kumar CGD, Basu D, Kumar RR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: clinical profile and outcome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2020;42(5):e281-e5.

304. Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: systematic review from the Indian subcontinent. *Acta medica academica*. 2012;41(2):161-74.
305. Koh KN, Im HJ, Chung NG, Cho B, Kang HJ, Shin HY, et al. Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: report of a nationwide survey from Korea. *Haematologica*. 2015;94(1):51-9.
306. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *International journal of hematology*. 2007;86:58-65.
307. Arslan K, KILIÇ EK, Cesur S, Hatipoğlu ÇA, Bulut C, KINIKLI S. Kış mevsiminde görülen ve mortal seyreden bir Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) olgusu. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*. 2019;1(3):77-80.
308. Bıçakçı Z, Tavit B, Tezer H, Olcay L. Hemophagocytosis in a case with Crimean-Congo hemorrhagic fever and an overview of possible pathogenesis with current evidence. *Turk J Pediatr*. 2013;55:344-8.
309. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *American journal of hematology*. 2008;83(1):73-6.
310. Kwak A, Jung N, Shim YJ, Kim HS, Lim HJ, Lee JM, et al. A retrospective analysis of etiology and outcomes of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adults. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2021;38(3):208-18.
311. Oguz MM, Sahin G, Altinel Acoglu E, Polat E, Yucel H, Oztek Celebi FZ, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatric hematology and oncology*. 2019;36(1):1-16.
312. Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LY. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *The Lancet Haematology*. 2022.
313. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic Syndrome in Children and Adults. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2014;62(5):385-94.
314. Wang Y-R, Qiu Y-N, Bai Y, Wang X-F. A retrospective analysis of 56 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Blood Medicine*. 2016:227-31.
315. Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, Goldberg BR, Forbes LR, Nicholas SK, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;132(1):89-100.
316. Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of antineoplastic treatment in children. *haematologica*. 2008;93(2):291-4.

317. Murphy EP, Mo J, Yoon JM. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with favorable histology wilms tumor. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2015;37(8):e494-e6.
318. Nascimento FA, Nery J, Trennepohl J, Pianovski MA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after initiation of chemotherapy for bilateral adrenal neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016;38(1):e13-e5.
319. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, Servais A, Brassier A, Grisel C, et al. Update on lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12:1-12.
320. Kulalı F, Köse M, Çelik T, Ergon E, Kalkanlı O, Çolak R, et al. Inborn errors of metabolism: a three-year experience. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2019;9(2):143-8.
321. 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.
322. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
323. Suárez-Fariñas M, Tokuyama M, Wei G, Huang R, Livanos A, Jha D, et al. Intestinal inflammation modulates the expression of ACE2 and TMPRSS2 and potentially overlaps with the pathogenesis of SARS-CoV-2-related disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):287-301. e20.
324. Zang R, Castro MFG, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Science immunology*. 2020;5(47):eabc3582.
325. Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa 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.
326. Meringer H, Wang A, Mehandru S. The Pathogenesis of Gastrointestinal, Hepatic, and Pancreatic Injury in Acute and Long Coronavirus Disease 2019 Infection. *Gastroenterology Clinics*. 2023;52(1):1-11.
327. Belhadjer Z, Méot 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.
328. Anderson JE, Campbell JA, Durowoju L, Greenberg SLM, Rice-Townsend SE, Gow KW, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) presenting as appendicitis with shock. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021;71:101913.
329. Okarska-Napierała M, Woźniak W, Mańdziuk J, Ludwikowska KM, Feleszko W, Grzybowski J, et al. Analysis of 21 appendices from children with multisystem inflammatory

syndrome compared to specimens of acute appendicitis—a new insight into MIS-C pathology. medRxiv. 2022:2022.11. 02.22281838.

330. Nandhakumar D, Loganatha A, Sivasankaran M, Sivabalan S, Munirathnam D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. The Indian Journal of Pediatrics. 2020;87:526-31.

331. Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. Clinical Epidemiology and Global Health. 2022;14:100966.

332. Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? Haematologica. 2001;86(5):499-503.

333. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter J, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. Leukemia. 1996;10(2):197-203.

334. 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.

335. Engin A, Erdogan H, Ozec AV, Elaldi N, Tokar MI, Bakir M, et al. Ocular findings in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. American journal of ophthalmology. 2009;147(4):634-8. e1.

336. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Chest. 2016;149(5):1294-301.

337. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PA, Moreira AL, Ito CR, Peixoto FA, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. Jornal de pediatria. 2022;98(4):338-49.

338. de La Rochefoucauld J, Anguel N, Schmidt J, Noel N, Monnet X, Lambotte O. Heart involvement: A neglected manifestation of haemophagocytic syndrome associated with high mortality. Journal of Critical Care. 2024;80:154498.

339. Colzani M, Bargehr J, Mescia F, Williams E, Knight-Schrijver V, Lee J, et al. Proinflammatory cytokines driving cardiotoxicity in Covid-19. Cardiovascular Research. 2023:cvad174.

340. Ballermann BJ. Endothelial cell activation. Kidney international. 1998;53(6):1810-26.

341. 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. Nature medicine. 2020;26(11):1701-7.

342. Yap RXL, Leung BPL, Howe HS, Loh ME, Young BE. Immune and coagulation profiles in adults with multisystem inflammatory syndrome: A brief report of 3 patients. Ann Acad Med Singap. 2022;52:80-7.

343. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(7):391-405.
344. Siefert SA, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease. *Vascular*. 2012;20(4):210-6.
345. Johnson JL, Dwivedi A, Somerville M, George SJ, Newby AC. Matrix metalloproteinase (MMP)-3 activates MMP-9 mediated vascular smooth muscle cell migration and neointima formation in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(9):e35-e44.
346. Popper SJ, Shimizu C, Shike H, Kanegaye JT, Newburger JW, Sundel RP, et al. Gene-expression patterns reveal underlying biological processes in Kawasaki disease. *Genome biology*. 2007;8(12):1-12.
347. Matsuyama T. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinase-3 in Japanese healthy children and in Kawasaki disease and their clinical usefulness in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics international*. 1999;41(3):239-45.
348. Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, Jain S, Sun S, Nievergelt CM, et al. Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Journal of human genetics*. 2010;55(12):779-84.
349. Bonin PD, Fici GJ, Singh JP. Interleukin-1 promotes proliferation of vascular smooth muscle cells in coordination with PDGF or a monocyte derived growth factor. *Experimental cell research*. 1989;181(2):475-82.
350. Sasu S, Beasley D. Essential roles of I $\kappa$ B kinases  $\alpha$  and  $\beta$  in serum- and IL-1-induced human VSMC proliferation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;278(6):H1823-H31.
351. Pavan Kumar N, Venkataraman A, Varadarajan P, Nancy A, Rajamanickam A, Selladurai E, et al. Role of matrix metalloproteinases in multi-system inflammatory syndrome and acute COVID-19 in children. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:1050804.
352. 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.
353. Felsenstein S, Duong P, Lane S, Jones C, Pain CE, Hedrich CM. Cardiac pathology and outcomes vary between Kawasaki disease and PIMS-TS. *Clinical Immunology*. 2021;229:108780.
354. Fabi M, Filice E, Biagi C, Andreozzi L, Palleri D, Mattesini BE, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Children: One Year after the Onset of the Pandemic in a High-Incidence Area. *Viruses*. 2021;13(10):2022.
355. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(12):2059-61.

356. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12:1-5.
357. Sánchez-Manubens J, Gelman A, Franch N, Teodoro S, Palacios J, Rudi N, et al. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: a case report. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):1-3.
358. Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Pediatric Drugs*. 2020;22(6):645-52.
359. Schrader ML, Hochman JS, Bulkley BH. The heart in polyarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *American Heart Journal*. 1985;109(6):1353-9.
360. Lefèvre-Utile A, Galeotti C, Koné-Paut I. Coronary artery abnormalities in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):257-9.
361. Zhang L, Wei Y, Zeng N, Wang L, Chen X, Yang J, et al. A rare case of coronary artery complication in a child with systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: case report and literature review. *Pediatric Rheumatology*. 2024;22(1):4.
362. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2014;62:385-94.
363. 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. *The Journal of pediatrics*. 2020;224:141-5.
364. 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 & Rheumatology*. 2020;72(11):1791-805.
365. 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 2. *Arthritis & rheumatology*. 2021;73(4):e13-e29.
366. Buda P, Strauss E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Czerwinska E, Ludwikowska K, Szenborn L, et al. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 2022;10:981711.
367. Rodriguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay GM, Esteban YM, de Loizaga SR, Baker EJ, et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(8):e574-e84.

368. García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, Borjas-Aguilar KL, Murata C. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2017;39(6):445-51.
369. Aslan N, Acari C, Çiçek T, Berk E. MIS-C Case Presented with Acute Appendicitis and Successfully Treated by Plasmapheresis. *Turk Arch Pediatr*. 2022;57(2):239-40.
370. Díaz F, Cores C, Atenas O, Rodríguez N, Bustos R, Cruces P. Rationale of therapeutic plasma exchange as rescue immunomodulatory treatment for MIS-C With multiorgan failure. *The Pediatric infectious disease journal*. 2021;40(7):e259-e62.
371. Katlan B, Kesici S, Karacanoğlu D, Oygar PD, Ünal Yüksekönül A, Şener S, et al. Early is superior to late plasma exchange for severe multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of clinical apheresis*. 2022;37(3):281-91.
372. 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. *Journal of infection and public health*. 2021;14(4):484-94.

## 8. EKLER

### EK-1. Veri Toplama Formu

Hasta Çalışma No:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Tanı:

Yakınma başlama tarihi:

Tanı tarihi:

Son kontrol tarihi:

Komorbidity:

Anne-baba arası akrabalık:

Ailede bilinen hastalık öyküsü:

### Klinik ve fizik muayene bulguları

Ateş:

Ateş süresi:

Ateş derecesi:

Döküntü:

Döküntü karakteri:

Lenfadenopati:

Lenfadenopati yeri, boyutu ve karakteri:

Konjonktivit:

Oromukozal değişiklikler:

El ayak ödemi:

El ayakta soyulma:

Gastrointestinal belirtiler (bulantı/kusma, ishal):

Solunum sıkıntısı:

Takipne/bradipne:

Taşikardi/bradikardi:

Hipotansiyon:

Nörolojik bulgu (baş ağrısı, senkop, nöbet vs):

Artralji/artrit:

Myozit:

Hepatit:

Hepatomegali:

Splenomegali:

Diğer klinik bulgular:

### Laboratuvar bulguları

Hemoglobin:

Lökosit:  
Lenfosit:  
Nötrofil:  
Trombosit:  
CRP:  
Sedimentasyon:  
AST:  
ALT:  
BUN:  
Kreatinin:  
Sodium:  
Albumin:  
Laktat dehidrogenaz:  
Fibrinojen:  
Ferritin:  
Troponin:  
Beyin natriüretik peptid (BNP):  
D-dimer:  
Tam idrar tetkiği:  
Kan kültürü:  
Diğer enfeksiyöz ajanlara yönelik tetkikler:  
COVID-PCR:  
COVID-Ig:  
Diğer pozitif laboratuvar tetkikleri:

### **Görüntüleme bulguları**

Akciğer grafisi:  
Elektrokardiyografi:  
Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (varsa):  
Ekokardiyografi:  
Abdominal ultrasonografi:  
Diğer pozitif görüntüleme bulguları:

### **Tedavi**

Steroid:  
Steroid türü:  
Steroid dozu:  
Steroid kullanma süresi:  
Intravenöz immunoglobulin (IVIG):  
IVIG dozu/süresi:  
Anakinra:  
Anakinra kullanma süresi:

Tosilizumab:

Tosilizumab kullanma süresi:

Siklosporin A:

Etaposid:

Kemik iliği transplantasyonu:

Diğer tedaviler:

