



İki Yıllık Multisistem Enflamatuvar Sendrom Deneyimi: Pandemi Başından İtibaren Neler Değişti?

A Two-Year Multisystem Inflammatory Syndrome Experience: What has Changed Since the Beginning of the Pandemic?

Merve Kılıç Çil¹(ID), Orkun Tolunay²(ID), Tuğba Kandemir Gülmez¹(ID), Elif Afat¹(ID), Ali Orgun³(ID), İlknur Arslan⁴(ID), Emrah Gün⁴(ID), Metin Çil⁵(ID), Rabia Miray Kışla Ekinç⁶(ID), Ümit Çelik¹(ID)

¹ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

² Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

³ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

⁴ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Adana, Türkiye

⁵ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

⁶ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Makale atfı: Kılıç Çil M, Tolunay O, Kandemir Gülmez T, Afat E, Orgun A, Arslan İ ve ark. İki yıllık multisistem enflamatuvar sendrom deneyimi: Pandemi başından itibaren neler değişti? J Pediatr Inf 2025;19(2):95-102.

Öz

Abstract

Giriş: Koronavirüs hastalığı-2019 ile ilişkili multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C), çocuklarda ciddi seyredebilme potansiyeli olan nadir bir enflamatuvar durumdur. Bu çalışmada, pandeminin seyri boyunca yıllara bağlı olarak değişen MIS-C vakalarındaki farklılıkların gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2020-Nisan 2022 tarihleri arasında MIS-C tanısı alan hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri geriye dönük olarak incelendi. 2020 sonu ve 2021 yılına ait MIS-C vakaları Grup 1, 2021 Aralık ayından sonraki vakalar ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya tek merkezden 124 hasta dahil edildi. Hastaların %61.3'ü erkek, %38.7'si kız olup, yaş ortalaması dokuzdu. Vakaların %66.9'u Grup 1'de, %33.1'i ise Grup 2'de yer almaktaydı. Grup 1 ile karşılaştırıldığında, Grup 2'de kusma, konjonktivit ve hipotansiyon prevalansı anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.003$ ve $p=0.01$). Pulse steroid kullanımı Grup 2'de daha yüksekti ($p=0.003$). Ayrıca, yoğun bakım ihtiyacı ve ortalama yoğun bakım kalış süresi Grup 2'de daha yüksekti (sırasıyla $p=0.049$ ve 0.044).

Sonuç: Pandemi sürecinde ortaya çıkan yeni varyantlarla hastalığın yayılma hızı artarken, şiddetinde azalma gözlemlenmiştir. Ancak

Objective: Coronavirus disease-2019-related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare inflammatory disease that can be serious in children. In this study, we aimed to show the differences in MIS-C cases, depending on the years that emerged during the course of the pandemic.

Material and Methods: Demographic characteristics and clinical data of the patients between September 2020 and April 2022 were collected retrospectively. MIS-C cases, between late 2020 and the end of 2021, were classified as Group 1, cases admitted after the end of 2021 were classified as Group 2.

Results: In this study, 124 patients from a single center were evaluated. Of these patients, 61.3% were males, 38.7% were females, with a median age of 9 years. Of the patients, 66.9% were assigned to Group 1 and 33.1% were Group 2. Compared to Group 1, the prevalence of vomiting, conjunctivitis and hypotension was significantly higher in Group 2 ($p=0.034$, 0.003 and 0.01 , respectively). Pulse steroid use was higher in Group 2 ($p=0.003$). Intensive care unit (ICU) need and mean ICU stay were higher in Group 2 ($p=0.049$ and 0.044 , respectively).

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Merve Kılıç Çil

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Adana, Türkiye

E-mail: klcmrwe@gmail.com

Geliş Tarihi: 25.07.2024 Kabul Tarihi: 03.01.2025

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 27.06.2025

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda yazarın temin edilebilir.

*Telif Hakkı 2025 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

pandeminin ilk dönemlerine kıyasla MIS-C hastalarında yoğun bakım ihtiyacı ve yoğun bakımda kalış süresi ile pulse steroid kullanımının arttığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, çocuk, multisistem enflamatuvar sendrom, SARS-CoV-2, varyant

Giriş

İlk vakanın 17 Kasım 2019'da Çin'de görüldüğü 2019 koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), dünya çapında hızla yayılarak 775 milyondan fazla enfeksiyona ve yaklaşık yedi milyon ölüme neden olmuştur (1). Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, COVID-19'un seyri çocuklarda genellikle daha hafiftir. Bununla birlikte, nadir durumlarda, çocuklar daha ciddi şekilde etkilenebilir ve klinik belirtiler yetişkinlerden farklı olabilir. Nisan 2020'de Birleşik Krallık'tan gelen raporlarda, çocuklarda Kawasaki hastalığına (KD) benzer bir hastalıktan bahsedilmiştir. Ateş, gastrointestinal semptomlar, cilt semptomları, konjonktivit, kardiyak semptomlar ve laboratuvar bulgularında benzersiz değişiklikler içeren bu hastalık, çocuklarda çoklu sistem enflamatuvar sendromu (MIS-C) olarak adlandırılmıştır (2). Tek olgu sunumu ve küçük olgu serileri ile başlayan MIS-C olgularının sayısı giderek artmış, tanı ve tedavi süreçleri ile ilgili ayrıntılı kılavuzlar yayımlanmıştır. Ülkemizde ilk MIS-C vakası Ağustos 2020'de görülmüş ve SARS-CoV-2 varyantlarının evrimine rağmen görülmeye devam etmiştir. Başlangıçta dünya genelinde *Gamma* ve *Alpha* varyantları baskınken, Haziran 2021'de *Delta* en yaygın varyant haline gelmiştir. Benzer şekilde ülkemizde de MIS-C vakaları 2021 yılında görülen *Delta* varyantı ile ilişkilendirilmiş, Ocak 2022'den sonra ise *Omicron* baskın varyant haline gelmiştir (3). Bu çalışmada Ağustos 2020-Mayıs 2022 tarihleri arasında kliniğimizde takip ettiğimiz MIS-C olgularında klinik ve laboratuvar bulguları, kardiyak tutulum, tedavi yanıtları ve hastanede kalış süreleri açısından yıllara göre farklılıkların gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, Ağustos 2020-Mayıs 2022 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik COVID-19 servisinde MIS-C tanısı ile takip edilen 124 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Demografik veriler, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, hastalara uygulanan tedaviler ve yanıtları hastanenin bilgi yönetim sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. 2020'nin sonları ve 2021'deki MIS-C vakaları Grup 1, *Omicron* varyantının baskın hale geldiği 2021'in sonundan sonraki MIS-C vakaları ise Grup 2 olarak sınıflandırılmıştır.

Hastalara Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan MIS-C tanımlarına göre MIS-C tanısı konulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Birleşik Krallık Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji'nin vaka tanımları dikkate alınmıştır (4-6).

Conclusion: While the rate of spread of the disease increased with new variants formed during the course of pandemic, severity of the disease decreased. It was discovered that the need and duration of stay in ICU, pulse steroid use of MIS-C patients increased in course of the pandemic, compared to the initial stages of the pandemic.

Keywords: COVID-19, child, multi-system inflammatory syndrome, SARS-CoV-2, variant

Çalışmanın etik kurul onayı Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Tarih: 21 Nisan 2022, toplantı no: 104, karar no: 1909). Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle ailelerden bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences versiyon 20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılım paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal parametrik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplanmış, parametrik olmayan değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık olarak hesaplanmış ve kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi ve varsayımlar karşılandığında gruplar arasında sayısal değişkenleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem T testi kullanıldı; aksi takdirde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Birden fazla grubu karşılaştırmak için varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya MIS-C kriterlerini karşılayan ve hastanemizde tedavi gören 124 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 83 (%66.9)'ü Grup 1'e ve 41 (%33.1)'i Grup 2'ye dahil edilmiştir. Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında 76 (%61.3) hastanın erkek, 48 (%38.7) hastanın ise kadın olduğu görüldü (Tablo 1). Hastaların ortalama yaşı 9.1 ± 4.2 yıl, ortanca yaşı ise 9 yıl (7 ay-17 yıl) idi. Hastaların %47.6'sı 6-12 yaş arasındaydı. Bu hastaların %88.7'si Türk vatandaşı ve %11.3'ü Suriyeli mülteciydi. Seksen üç (%68.5) hasta 2021 yılında başvurmuştur. En çok başvuru yapılan aylar ocak, şubat ve aralık aylarıdır. En fazla başvurunun yapıldığı mevsim %57.2 ile kış, en az başvurunun yapıldığı mevsim ise yaz (%8.1) olmuştur. Kış mevsimindeki başvuru sayıları her iki grupta da yüksektir. *Omicron* varyantı Ocak 2022'de ortaya çıktığı için Grup 2'de yaz ve sonbahar mevsimlerinde hiç vaka görülmemiştir (Şekil 1).

Bu hastaların %54.8'i şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) pozitif bir bireyle temas etmiştir. Gruplar arasında demografik veriler açısından anlamlı bir fark bulunmazken, SARS-CoV-2 pozitif bir bireyle temas prevalansı Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Hastaların 16 (%12.9)'sında eşlik eden hastalık tespit edilmiş olup bu hastalıklar çoğunlukla hematolojik maligniteler, astım ve diyabetten oluşmaktadır. Hastaların %32.3'ünde kardiyak tutulum gözlenmiş olup ekokardiyografi ile tespit edilen en yaygın kardiyak sorun kapak yetersizliğidir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri beş

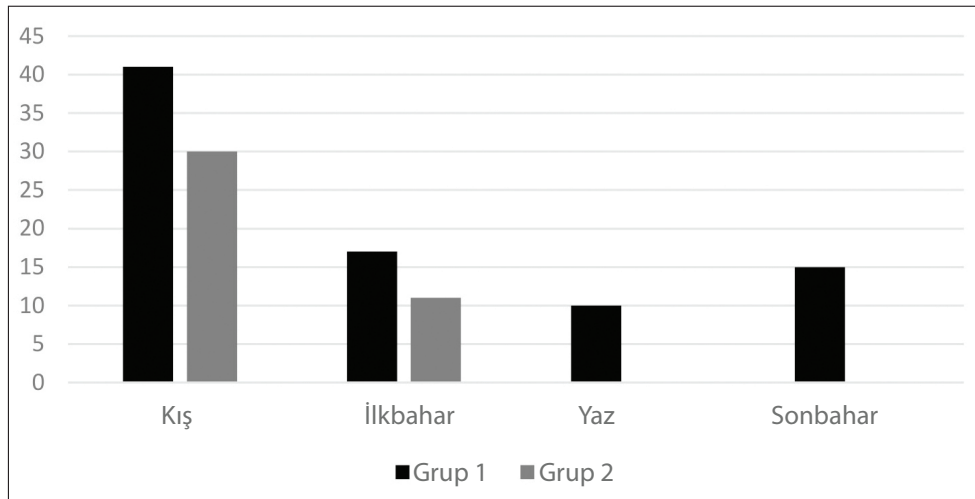
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik bulguları

Genel Özellikler	Toplam Hasta Sayısı (n= 124)	Grup 1 (n= 83)	Grup 2 (n= 41)	p
Yaş, n (%)				
<5 Yaş	31 (%25)	21 (%25.3)	10 (%24.4)	0.825
6-12 Yaş	59 (%47.6)	38 (%45.8)	21 (%51.2)	
>13 Yaş	34 (%27.4)	24 (%28.9)	10 (%24.4)	
Cinsiyet, n (%)				
Kız	48 (%38.7)	33 (%39.8)	15 (%36.6)	0.845
Erkek	76 (%61.3)	50 (%60.2)	26 (%63.4)	
Uyruk, n (%)				
Türk vatandaşı	110 (%88.7)	72 (%86.7)	38 (%92.7)	0.384
Göçmen	14 (%11.3)	11 (%13.3)	3 (%7.3)	
Başvuru yılı, n (%)				
2020	14 (%11.3)	14 (%16.9)	0	
2021	85 (%68.5)	69 (%83.1)	16 (%39)	
2022	25 (%20.2)	0	25 (%61)	
COVID+ hastası ile temas geçmişi, n (%)	68 (%54.8)	37 (%44.6)	31 (%75.6)	0.001
Eşlik eden komorbite, n (%)	16 (%12.9)	13 (%15.7)	3 (%7.3)	0.260
Kardiyak tutulum*, n (%)	40 (%32.3)	26 (%31.3)	14 (%34.1)	0.839
COVID PZR+, n (%)	5 (%4.0)	5 (%6.0)	0	0.170
COVID ELISA+, n (%)	106 (%85.5)	68 (%81.9)	38 (%92.7)	0.174
YBÜ'ye kabul, n (%)	36 (%29)	19 (%22.9)	16 (%39)	0.049
Hastanede kalış süresi**	11 (9-15.75)	11 (8-16)	13 (10-15.5)	0.959
YBÜ'de kalış süresi **	5 (2-7.75)	4 (1.2-6)	6 (3.5-8)	0.044
COVID aşılama durumu	3 (%2.4)	2 (%1.6)	1 (%0.8)	

COVID: Koronavirüs hastalığı, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

*Düşük EF, hipotansiyon, kapak yetersizliği, perikardiyal efüzyon.

**Medyan (Çeyrekler arası aralık).

**Şekil 1.** Grupların başvuru mevsim dağılımları.

hastada pozitif ve hastaların %85.5'i SARS-CoV-2 ELISA testlerinde immüoglobulin G pozitif. Ortalama hastanede kalış süresi 13 gündü ve gruplar arasında fark yoktu. Yoğun bakım ihtiyacı ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi açısından Grup 2'de anlamlı artış saptanmıştır ($p=0.049$). Hastaların aşılanma durumlarına bakıldığında, ikisi Grup 1'de olmak üzere sadece üç hastanın aşılandığı görülmüştür (Tablo 1).

Hastaların şikayetleri incelendiğinde, en sık görülen şikayetin ateş olduğu görülmüştür (%96.8). Başvurudan önceki ateşli gün sayısı 5.04 ± 2.13 gündü. Ateşe eşlik eden en yaygın şikayetler karın ağrısı (%82.3), konjonktivit (%58.9) ve kusma (%58.1) idi. Bu şikayetleri sırasıyla döküntü ve ishal takip etmiştir (Tablo 2). Hastaların %21.8'i başvuru sırasında hipotansifti ve bu hastalar çocuk YBÜ'de takip edildi. Gruplar

arası farklılıklar göz önüne alındığında, en sık görülen şikayetlerden konjonktivit ve kusma Grup 2'de daha yüksekti (sırasıyla $p= 0.003$ ve 0.034). Başvuru sırasında hipotansif seyreden hastalar Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.010$).

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar bulgularının [tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), prokalsitonin (PCT), ferritin, fibrinojen, D-dimer,

karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak enzimler ve böbrek fonksiyon testleri) ortalama ve ortanca değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların %74.2'sinde lenfopeni mevcuttu ve her iki grupta da yaygındı. Grup 2'de; nötrofil, PCT, D-dimer ve fibrinojen düzeyleri Grup 1'e kıyasla anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p= 0.006$, 0.022 , 0.005 ve <0.001) (Tablo 3).

Tablo 2. Hastaların başvuru sırasındaki şikayetleri ve bulguları

Başvuru Şikayetleri	Toplam Hasta Sayısı (n= 124)	Grup 1 (n= 83)	Grup 2 (n= 41)	p
Ateş	%96.8	%95.2	%100	0.301
Döküntü	%46.8	%42.2	%56.1	0.181
Mukoza tutulumu	%19.4	%20.5	%17.1	0.810
Konjonktivit	%58.9	%49.4	%78	0.003
Karın ağrısı	%82.3	%78.3	%90.2	0.135
İshal	%40.3	%34.9	%51.2	0.082
Kusma	%58.1	%51.8	%70.7	0.034
Lenfadenopati	%12.1	%8.4	%19.5	0.086
Nörolojik şikayetler	%81	%8.4	%7.3	1
Artralji	%6.5	%6	%7.3	1
Hipotansiyon	%21.8	%14.5	%36.6	0.010

*Bazı hastaların birden fazla şikayeti vardı.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	Toplam (n= 124)	Grup 1 (n= 83)	Grup 2 (n= 41)	p
Lökositler (mm ³)*	10.25 (6.7-15)	9.7 (6.1-14.2)	11.8 (7.6-17.5)	0.116
Nötrofil (mm ³)*	8.05 (4.7-12.7)	7 (3.8-12.6)	10.4 (5.6-15.8)	0.006
Lenfosit (mm ³)*	0.9 (0.5-1.6)	0.9 (0.6-1.5)	0.9 (0.4-1.6)	0.263
Hemoglobin (g/dL)**	11.01 ± 1.52	10.94 ± 1.63	11.15 ± 1.26	0.480
Trombosit (mm ³)*	187.500 (139.500-255.750)	187.000 (124.000-257.000)	192.000 (150.500-257.000)	0.584
ESR (mm/saat)*	38 (22-65)	38 (20-68)	41.4 (23-62)	0.449
CRP (mg/dL)*	195.8 (123.5-256.8)	191 (123-257)	203.6 (126.2-252.5)	0.514
Prokalsitonin (µg/L)*	4.6 (0.9-12)	3.3 (0.5-8)	6.4 (2.2-22)	0.022
Ferritin (µg/L)*	307 (125-534.7)	306 (118-524)	342 (159.2-538.5)	0.386
D-dimer (µg/L)*	1900 (980-4192.5)	1670 (858-3300)	2970 (1275-5215)	0.005
Fibrinojen (mg/dL)*	317 (26.2-539.7)	47 (22-401)	527 (374.7-660)	<0.001
Troponin (ng/L)*	12.5 (4.2-80.2)	10 (3.5-43)	48 (5.5-180)	0.239
CK-MB (U/L)*	1.2 (0.7-3)	1.1 (0.6-2.5)	1.2 (0.8-4.7)	0.418
AST (IU/mL)*	30.5 (23-50.7)	31 (25-50)	29 (21.5-52.5)	0.934
ALT (IU/mL)*	25.5 (15-40.7)	25 (15-39)	31 (16-46.5)	0.280
LDH (U/L)**	305.4 ± 95.7	309.2 ± 99.4	297.6 ± 88.6	0.528
BUN (mg/dL)*	31 (21-42)	34 (23-42)	23 (16-39)	0.320
Kreatinin (mg/dL)*	0.44 (0.30-0.55)	0.43 (0.28-0.55)	0.45 (0.33-0.67)	0.110

* Medyan (Çeyrekler arası aralık), ** Ortalama ± standart sapma.

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, CK-MB: Kreatin kinaz-kas/beyin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, BUN: Kan üre azotu.

Tablo 4. Tedavi rejimleri

Verilen Tedavi	Toplam Hasta Sayısı (n= 124)	Grup 1 (n= 83)	Grup 2 (n= 41)	p
İVİG	%95.2	%94	%97.6	0.663
Steroid	%61.3	%60.2	%68.3	0.433
Nabız	%17.7	%16.7	%50	0.003
Destek	%43.5	%83.3	%50	
Anakinra	%8.1	%4.8	%14.6	0.080
Antikoagulan tedavi	%92.7	%90.4	%97.6	0.269
İnotropik tedavi	%20.2	%15.7	%29.3	0.097
COVID tedavisi	%3.2	%4.8	0	0.301

İVİG: İntravenöz immünoglobulin, COVID: Koronavirüs hastalığı.

Tedavi olarak hastaların %95.2'sine intravenöz immünoglobulin (İVİG) ve %61.3'üne steroid verildi. Steroidler hastaların %17.7'sinde pulse tedavi olarak uygulanmıştır (30 mg/kg/gün). Gruplar arasında steroid gereksinimi oranları benzer olmakla birlikte, Grup 2'de pulse steroid tedavisi gereksinimi daha yüksekti ($p= 0.003$). Hastaların çoğuna (%92.7) antikoagulan tedavi ve hastaların %8.1'ine anti-sitokin tedavisi verildi. Otuz altı hasta (%29) YBÜ'ye yatırılmış ve bu hastaların 25'i vazopressör tedavisi almıştır (Tablo 4). Hastalarda ilaca bağlı yan etki veya mortalite gözlenmedi. Hastanede yatış sırasında tüm hastalara antibiyotik tedavisi verildi.

Tartışma

Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu genellikle yetişkinlere kıyasla daha az şiddetli bir hastalıkla seyretmektedir. Yetişkin COVID-19 hastalarının yaklaşık %10-20'si şiddetli veya yaşamı tehdit eden akut solunum sıkıntısı sendromu ile karakterize sitokin fırtınası sendromunun klinik ve/veya laboratuvar özelliklerini gösterirken, pandeminin başlangıcından bu yana çocuklarda COVID-19 seyrinin daha hafif olduğu bildirilmiştir (7). Pandemi sürecinde, çocuklarda COVID-19'un şiddetli semptomları ortaya çıkmıştır. Çoklu sistem enflamatuvar sendromu, son SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili şiddetli çoklu sistemik enflamasyondur. Ekokardiyografi ile tespit edildiği üzere COVID-19'un gecikmiş, post-enfeksiyöz bir komplikasyonu olduğu varsayılmaktadır.

Çalışmalarda, MIS-C vakalarının ortalama yaşı 9.7 ve 9 yıl olarak bulunmuştur ve hastalarımızın medyan yaşı 9.1 ± 4.2 yılıdır (8,9). Kawasaki hastalığından farklı olarak, MIS-C daha büyük çocuklarda görülür (10). Koronavirüs hastalığı-2019 insidansı erkeklerde biraz daha yüksek olduğu için MIS-C insidansı da erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (11-13). Literatüre benzer şekilde, hastalarımızın erkek/kadın oranı 1.5:1 idi. Başvuru zamanı olarak hasta başvurularının %68.5'i 2021 yılında olup, bunun nedeninin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de *Delta* varyantına bağlı COVID vakalarının pik yapması olduğu düşünüldü. Hastaların %54.8'inin SARS-CoV-2-pozitif bir bireyle temas öyküsü vardı. Gruplar arasında SARS-CoV-2-pozitif bir bireyle temas oranı Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti. Bunun nedenlerinin *Omicron* varyantının pandeminin son

varyantlarından biri olması ve 2021 sonunda ortaya çıktığında çoğu kişinin COVID'e zaten yakalanmış olması ve bunun sonucunda bildirilen temas oranının daha yüksek olması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, başvuru sırasındaki en yaygın şikayet ateşti (%96.8). Feldstein ve arkadaşları 186 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ateşi en yaygın semptom olarak bildirmişlerdir (14). Olguların %90'ında dört günden uzun süren ateş gözlenmiştir ve ortalama ateşli gün sayısı beştir. Literatürde MIS-C vakalarının %80'inde kardiyak tutulum görülmüş ve vakaların %40-80'inde sistolik disfonksiyon ve semptomatik miyokardit bildirilmiştir (14,15). Çalışmamızda olguların %32.3'ünde kardiyak tutulum gözlenmiştir. Kardiyak tutulum açısından gruplar arasında fark bulunmazken, hipotansiyon Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti. Grup 2'de hipotansiyon insidansının daha yüksek olması nedeniyle *Omicron* varyantı ile ilişkili MIS-C'nin seyri biraz daha şiddetli bulundu. Bu grupta hem yoğun bakım ihtiyacı hem de hipotansiyon daha yaygın bulundu.

Etkilenen çocukların çoğunda enfeksiyonun serolojik kanıtı vardı ve ters transkriptaz-PZR (RT-PZR) sonuçları genellikle negatifti. Literatürde farklı sonuçlar mevcuttur ve nazofarengeal SARS-CoV-2 RT-PZR testi pozitiflik oranlarının %51'e kadar ulaşabildiği görülmüştür (2,16). Ancak bu yüksek pozitiflik oranları, özellikle hematolojik maligniteleri olan hastalarda virüsün vücutta daha uzun süre kaldığı tespit edildiğinden, çoğunlukla altta yatan bir hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir (17,18). Hastalarımızın %4'ünde PZR testi pozitif çıkmış, bu beş hastanın üçünde hematolojik malignite saptanmış ve bir hastada altta yatan hastalık astım olarak bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde, hastalarımızın seroloji pozitiflik oranı %85.5 idi.

Radia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, MIS-C'li hastaların laboratuvar parametrelerinde en sık görülen bulguların nötrofili (%83) ve yüksek CRP seviyeleri (%94) olduğu bulunmuştur (19). Hastalarımızda en sık görülen bulgular lenfopeni (%74.2), PCT (%100), ESR (%78.2) ve CRP (%98.5) yüksekliği idi. Çoklu sistem enflamatuvar sendromu hastalarındaki lenfopeninin CD4+ ve CD8+ T lenfositleri ile NK hücrelerinin sayısındaki azalmadan kaynaklandığı gösterilmiştir.

Öte yandan, nötrofiller MIS-C hastalarında yüksek aktivasyon belirteçleri ekspresyonu göstermiş ve bu durum yüksek IL-8 seviyeleri ile desteklenmiştir (20). Çoklu sistem enflamatuvar sendromu, sistemik bir enflamasyon olduğundan, D-dimer, ferritin ve fibrinojen düzeylerinde artışların yanı sıra akut faz reaktanlarında da artış beklenebilir. Akut faz reaktanlarındaki yükselmeler Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti. Düşük kan basıncı gibi laboratuvar bulgularındaki önemli anormallikler ve daha şiddetli klinik bulgular da bize klinik tablonun Grup 2'de daha şiddetli olduğunu gösterdi.

Çoklu sistem enflamatuvar sendromunun kesin patogenezi belirsizliğini korusa da, viral enfeksiyon sonrası immün düzensizlik genellikle enfeksiyondan 2-6 hafta sonra ortaya çıkar (21). İmmünolojik mekanizmalar süperantijen benzeri bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile sınırlı olmayıp, makrofajların ve nötrofiller üzerindeki Fcγ reseptörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanan ve pro-enflamatuvar sitokin salgılanmasına neden olan otoantikor üretimini de içerir. Buna göre, immünomodülatör tedavi tedavinin temel taşıdır. İntravenöz immüno-globulin tedavisinin başlatılması, orta ile şiddetli hastalarda glukokortikoidlerin uygulanmasını da gerektirir (21). Bizim hastalarımızda, hastaların %95.2'si İViG almıştır ve bu hastaların %61.3'ünde steroide ihtiyaç duyulmuştur. Başlangıçta genellikle düşük dozda steroid önerilmekle birlikte, refrakter hastalıkta daha yüksek dozların yararlı olduğu gösterilmiştir (22). Hastalarımızın %17.7'si pulse steroid tedavisi almıştır. Bir kez daha, bu oran Grup 2'de anlamlı derecede yüksekti. Anakinra, tocilizumab veya infliximab gibi biyolojik ilaçlar ek tedavi olarak kullanılabilir. Ancak, Amerikan Romatoloji Koleji bunların sadece tedaviye dirençli vakalarda kullanılmasını önermektedir (23).

Pandeminin başlangıcından bu yana çocuklarda yoğun bakıma yatış oranının düşük olduğu görülmüş, ancak MIS-C'li çocuk vakalarda yoğun bakım ihtiyacı nispeten daha yüksek olarak bildirilmiştir (16). Çocuklarda her iki hastalıktan kaynaklanan ölümlerin yetişkinlere kıyasla daha az olduğu görülmüştür. Çoklu sistem enflamatuvar sendromlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda mortalite oranı yaklaşık %3 olarak bulunmuştur (2,24). Hastalarımızın %29'u YBÜ'de takip edilmiş, ancak mortalite gözlenmemiştir. Ancak yapılan bir derlemede COVID-19'dan farklı olarak MIS-C'de hastalığın seyrinin daha ağır olduğu, hastaların %68'inin YBÜ'ye ihtiyaç duyduğu ve hastaların %63'üne inotropik tedavi verildiği gösterilmiştir. Toplam 783 hastanın dahil edildiği bu derlemede mortalite oranının %1.5 olduğu görülmüştür (19). Çalışmamızdaki mortalite oranının düşük olmasının bir diğer nedeni de çalışmamızın örneklem büyüklüğünün söz konusu derlemeye kıyasla oldukça düşük olmasıdır.

Varyantlar arasındaki farklılıklara gelince, SARS-CoV-2'nin *Gama*, *Alfa* ve *Delta* varyantlarına kıyasla, *Omicron* ile MIS-C'nin seyri daha şiddetli olmuş, daha fazla hasta daha uzun süre

hastanede kalmış veya ek patolojiler gözlenmiştir. Çalışmamızda, Ocak 2022'den sonra *Omicron* varyantının ortaya çıkmasıyla birlikte, MIS-C hastalarının daha uzun süre YBÜ'de kalması gerekmeğe başlamış ve laboratuvar tahlillerinde yüksek akut faz reaktanları daha belirgin hale gelmiştir. Toplam hastanede yatış süresi gün olarak değişmezken, bu bize COVID-19 seyrinin hem aşılama hem de sosyal mesafe ve maske kullanımı gibi farmasötik olmayan müdahaleler nedeniyle *Omicron* varyantı ile nispeten hafif olduğunu göstermiştir; ancak bu etkiler MIS-C seyrine çevrilmemiştir. Kanada'da varyantlarla ilgili yapılan bir çalışmada, varyantlar *Alfa*, *Delta* ve *Omicron* olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. *Alfa* varyantında hem solunum hastalığı hem de kardiyak tutulum prevalansları diğer varyantlara kıyasla daha belirgin hale gelirken, bizim çalışmamızın aksine *Omicron* varyantında mortalite ve yoğun bakıma yatış oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (25). Mayıs 2022'de Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada, *Delta* varyantına bağlı MIS-C geçiren hastalar aşılanmış ve aşılanmamış olarak iki gruba ayrılmış ve aşılanmış grupta MIS-C şiddetinin daha az olduğu gösterilmiştir (26). Çalışmamızdaki hastaların %75'inin 12 yaş altında olması ve ülkemizde bu yaş grubuna aşı yapılmaması nedeniyle hastalarımızın çoğu aşılanmamıştır. Ülkemizde 18 yaş altı kişilerin aşılanmasına Ağustos 2021'de başlanmış ve 12 yaş üstü 17 hasta Ağustos 2021'den sonra hastanemize başvurmuştur. Bu 17 hastadan sadece üçü aşılanmış olup toplam hasta sayısının %2.4'üne karşılık gelmektedir. Aşılanan hasta sayısının az olması nedeniyle, aşılanmanın MIS-C'nin şiddeti üzerindeki etkileri hakkında yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Sınırlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olarak tasarlanması ve sonuçlarımızın üçüncü basamak bir hastanenin pediatri servislerini temsil eden tek bir merkezden elde edilmiş olmasıdır. Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları, veri toplama döneminin Mayıs 2022'de sona ermesi ve COVID-19 hasta sayısındaki azalma nedeniyle MIS-C vakalarının olmaması, vakaların Grup 2'ye dahil edilmesinin sona ermesi ve böylece mevsimsel farklılıkların gözlemlenmesinin engellenmesidir. Bir diğer önemli kısıtlama ise, MIS-C tanısının tam olarak objektif olmaması nedeniyle, MIS-C ile benzerlik gösteren Kawasaki başta olmak üzere diğer hastalıklarla karıştırılma olasılığıdır.

Sonuç

Çoklu sistem enflamatuvar sendromu, COVID-19'un nadir görülen ve ciddi şiddette olabilen bir komplikasyonudur. Pandemi süresince SARS-CoV-2 varyantları ortaya çıkmış ve yeni ortaya çıkan varyantlarla birlikte hastalığın yayılma hızı artarken, hastalığın şiddeti azalmıştır. Yeni varyantların ortaya çıkmasının yanı sıra aşılama ve ilaç dışı müdahale, pandeminin ve sonuçlarının hafifletilmesinde büyük destek sağlamıştır. Hastalığın şiddeti azalırken, MIS-C vakalarının seyrinin de benzer

şekilde etkilenebileceği düşünülebilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, COVID-19 hastalığının seyrindeki bu olumlu gelişme, MIS-C vakaları için gözlemlenmemiştir. MIS-C, yetişkinlere kıyasla daha hafif bir COVID-19 hastalığına sahip olan pediatrik yaş grubunda hala önemini korumaktadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 1909, Tarih: 21.04.2022).

Hakem Değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - MKÇ, OT, ÜÇ; Tasarım - OT, MÇ; Denetleme - AO, RMKE; Kaynaklar - EG, EAT, TKG; Veri Toplama ve/veya işleme - MKÇ, TKG, EAT; Analiz ve/veya yorumlama - AO, RMKE, EG; Literatür taraması - İA, MKÇ; Yazıyı yazan - MKÇ, OT; Eleştirel inceleme - ÜÇ, MÇ, İA.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. Erişim adresi: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (Erişim tarihi: 19.07.2024).
2. 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. *Euro Surveill* 2020;25(22):2001010. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>
3. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 çocuk hasta yönetimi ve tedavi rehberi. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66342/cocuk-hasta-yonetimi-ve-tedavi.html> (Erişim tarihi: 06.01.2022)
4. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Erişim adresi: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/ Multisystem_Syndrome_Children/2020.1](https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-temporally-related-to-covid-19) (Erişim tarihi: 21.05.2022).
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Erişim adresi: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (Erişim tarihi: 11.05.2022).
6. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance-Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, 2020. Erişim adresi: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidancepaediatricmultisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-COVID-19> 5 May 2020 (Erişim tarihi: 01.05.2022).
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
8. Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygar PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: First report from the Eastern Mediterranean. *Clin Rheumatol* 2021;40(8):3227-37. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05631-9>
9. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>
10. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health* 2021;14(4):484-94. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.01.008>
11. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancellata L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: A multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653-61. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)
12. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* 2020;100:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>
13. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
14. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383(4):334-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
15. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
16. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383(4):347-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
17. El Dannan H, Al Hassani M, Ramsi M. Clinical course of COVID-19 among immunocompromised children: A clinical case series. *BMJ Case Rep* 2020;13(10):e237804. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237804>
18. Tolunay O, Çelik Ü, Arslan İ, Orgun A, Demir H, Demir O, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) Associated with COVID-19: A case series experience in a tertiary care hospital of Southern Turkey. *J Trop Pediatr* 2021;67(2):fmab050. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab050>
19. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-7. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
20. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Moceri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2021;39(22):3037-49. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>
21. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, El-Ganzoury M, Fouda E, Ibrahim H. Treatment of MIS-C in children and adolescents. *Curr Pediatr Rep* 2022;10(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s40124-021-00259-4>

22. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: Immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 2021;41(1):19-32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
23. 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 Rheumatol* 2021;73(4):e13-e29. <https://doi.org/10.1002/art.41616>
24. Moraleta C, Serna-Pascual M, Soriano-Aranda A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain. *Clin Infect Dis* 2021;72(9):e397-e401.
25. McCrindle BW, Harahsheh AS, Handoko R, Raghuveer G, Portman MA, Khoury M, et al. SARS-CoV-2 variants and multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med* 2023;388(17):1624-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2215074>
26. Nygaard U, Holm M, Hartling UB, Glenthøj J, Schmidt LS, Nordly SB, et al. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: A Danish nationwide prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(7):459-65. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00100-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00100-6)