



Çocuklarda COVID-19 ile Olası İlişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom

Dilek Yılmaz Çiftdoğan¹, Selda Hançerli Törün², Adem Karbuz³, Murat Sütcü⁴, Gülşen Akkoç⁵, Emine Hafize Erdeniz⁶, Ateş Kara⁷; Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

⁷ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Yılmaz Çiftdoğan D, Hançerli Törün S, Karbuz A, Sütcü M, Akkoç G, Hafize Erdeniz E, Kara A; Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Çocuklarda COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom. J Pediatr Inf 2020 June;14.

Giriş

İnsanlarda yaşamı tehdit eden ciddi, atipik bir pnömöni kümelenmesi Çin Halk Cumhuriyeti'ne bağlı Wuhan eyaletinden Aralık 2019'da dikkat çekmeye başlamış ve Ocak 2020 başında dünya ile ilk bilgi paylaşımı yapılmıştır. Hastalığın etkeninin yeni bir koronavirüs olduğu, 10 Ocak 2020 tarihinde tespit edilmiştir. Genomik yapının ortaya çıkartılması ve 2002 yılında ortaya çıkan, 2003 yılında da ciddi salgına ve yaklaşık 800 kişinin yaşamı kaybetmesine neden olan "Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu; SARS)" virüsü ile benzerliği de değerlendirilerek, 11 Şubat 2020 tarihinde Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu bu virüsü "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak isimlendirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu virüsün sebep olduğu yeni hastalığın adını da koronavirüs hastalığı 2019 (Coronavirus Disease-2019; COVID-19) olarak duyurmuştur. Hastalık kısa bir

sürede bütün dünyaya yayılmıştır. Nihayetinde, 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (1,2).

Çin Halk Cumhuriyeti'nden, başta İtalya ve Fransa olmak üzere Avrupa ülkelerinden ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden bildirilen yayınlarda hastalığın yetişkinlerde daha sık görüldüğü ve özellikle yaşlılarda yaşamı tehdit eden çok ciddi bir hastalığa sebep olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda hastalık genellikle daha az saptanmakta ve çocuklar hastalığı daha hafif geçirilmekte idi. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 72.314 COVID-19 olgusunun değerlendirildiği seride olguların sadece %1'inden daha azının 10 yaşından küçük çocuklar olduğu bildirilmiştir (2). ABD'de 12 Şubat-2 Nisan tarihleri arasında laboratuvar tarafından onaylanmış 149.760 COVID-19 olgusunun verileri analiz edildiğinde, sadece 2572 (%1.7) olgunun 18 yaşın altındaki çocuklar olduğu görülmüştür (3). Çocuklarda yoğun bakım gereksinimi yetişkinlere kıyasla daha nadir olup, özellikle infantlarda hastalığın daha ağır seyrettiği yönünde bilgiler paylaşılmıştır (3,4).

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dilek Yılmaz Çiftdoğan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İzmir-Türkiye

E-mail: drdilekiyilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 26.05.2020

Kabul Tarihi: 01.06.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 13.06.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Nisan ayı içerisinde çocuklarda, Birleşik Krallık'tan COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen inkomplet Kawasaki hastalığına veya toksik şok sendromuna benzeyen olgular dikkat çekmeye başlamıştır (5). Ardından, başta ABD (New York) olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinden buna benzer olguların bildiriminde artışlar gözlenmiştir. Mayıs ayının ortalarında ABD CDC tarafından ilk kez yeni bir COVID-19 başvuru şekli açıklanmıştır (6,7). Bu durum çocuklarda, COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılmıştır. Çoğu hasta çocuk, komplet veya inkomplet Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılıyordu, ancak ilk etapta epidemiyolojik olarak bazı farklılıklar göze çarpmaktaydı. MIS-C, önceden sağlıklı olan daha büyük çocuk ve adölesanları etkilemekteydi ve batı toplumlarından daha yüksek oranda bildirilmekteydi. Ayrıca çocuklarda COVID-19 hastalığı altta yatan hastalığı olan infantlarda daha ciddi seyir gösterirken, MIS-C ise önceden sağlıklı olan daha büyük çocuklarda yaşamı tehdit ediyordu (8). Birleşik Krallık, New York ve İtalya'dan elde edilen epidemiyolojik verilere dayanılarak, toplum içindeki COVID-19 olgularının en fazla görüldüğü zaman dilimi ile, MIS-C olgu sayısının en çok olduğu zaman arasında birkaç haftalık bir gecikme olduğu da açıkça görülmüştü (5-7).

İlk defa 7 Nisan 2020 tarihinde ABD'de eş zamanlı COVID-19 hastalığı olan klasik bir Kawasaki hastalığı bildirilmiştir. Altı aylık kız hastada; ateş, kaşıntının eşlik etmediği döküntü, sinüs taşikardisi, %100 oksijen saturasyonunun eşlik ettiği takipne, iritabilite, limbusun korunduğu konjunktivit, kuru ve çatlak dudaklar olup, hiponatremi ve hipoalbuminemi tespit edilmiştir (9). "Journal of Pediatric" dergisinde 21 Nisan tarihli kabul edilen bir yazıda pandemi dönemi boyunca hastaneye başvuran ateşli hastalarda Kawasaki hastalığının tanısında ortaya çıkacak gecikme veya yanlış tanıya dikkat çekilerek farkındalık yaratılmak istenmiştir (10). 27 Nisan tarihinde Birleşik Krallık'taki klinisyenler, Kawasaki hastalığının özelliklerine benzer ciddi bir inflamatuvar sendrom ile başvuran daha önceden sağlıklı çocukların sayısının arttığını raporlamışlardır (5). Sonradan anlamlı bir sistemik inflamatuvar yanıtın olduğu, artmış inflamatuvar belirteçler ile birlikte olağandışı abdominal belirtilerin eşlik edebildiği bir sendrom tanımlanmaya başlanmıştır (11). Güneydoğu İngiltere'deki üçüncü basamak bir merkezde, Nisan ayının ortalarında 10 günlük bir periyotta görülen sekiz çocukta oluşan olgu serileri MIS-C'nin ilk olguları olarak 6 Mayıs tarihinde "Lancet" dergisinde yayınlanmıştır. Belirtilen klinik tablolarda dirençli ateş (38-40°C), değişken döküntü, konjunktivit, periferik ödem, belirgin gastrointestinal semptomlar ile yaygın ekstremitte ağrısı gibi yakınma ve bulgular benzerlikler göstermekteydi. Hastaların çoğunda solunum sistemi tutulumu yoktu. Yedi çocukta dolaşım desteğinin stabilizasyonu için mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştu. Çocukların tümünde bronkoalveoler lavaj veya nazofarengeal aspirat polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi başlangıçta ne-

gatif olup ikisinde taburculuk sonrasında SARS-CoV-2 pozitif, üçünde aile öyküsü ve SARS-CoV-2'ye maruziyet hikayesi olduğu saptanmıştır (12).

New York Şehri Sağlık Departmanı, 29 Nisan-3 Mayıs tarihleri arasında New York'taki pediatrik yoğun bakım üniteleriyle temasa geçildiğini ve 17 Nisan-1 Mayıs tarihleri arasında hastaneye kaldırılan 2-15 yaş arası 15 hastada MIS-C ile uyumlu hastalıkların tespit edildiğini açıklamıştır. Bu, klasik Kawasaki hastalığı, inkomplet Kawasaki hastalığı ve/veya şok belirtilerini içermekteydi. Tüm hastalarda subjektif veya ölçülü olarak ateş vardı ve yarısından fazlasında döküntü, karın ağrısı, kusma veya ishal bildirilmekteydi. Bu hastaların yarısından azında solunum yolu semptomları bulunmaktaydı. Hastalardan dördünde PCR testi pozitif, diğerlerinde negatif (13). 10 Mayıs tarihi itibarıyla New York'ta en az 85 çocuğun inflamatuvar sendrom ile başvurduğu ve bu hastalardan üçünün toksik şok sendromu benzeri bulgu ile kaybedildiği bildirilmiştir (14).

İtalya'da SARS-CoV-2'nin en yoğun olduğu şehirden, 13 Mayıs tarihinde "Lancet" dergisinde ciddi Kawasaki benzeri hastalık salgını başlığında bir makale yayınlanmıştır. Yayında 18 Şubat 2020-20 Nisan 2020 tarihleri arasında tanı alan 10 çocuk hasta incelenmiştir. Ortalama yaşın 7.5 yıl olduğu hastaların %60'ında kardiyak tutulum, %50'sinde makrofaj aktivasyon sendromu ve %50'sinde de Kawasaki hastalığı şok sendromu saptanmıştır. Sekiz hastada IgG veya IgM veya her ikisi açısından serolojik olarak pozitiflik belirlenmiştir. Geçmiş aylarla karşılaştırıldığında Kawasaki benzeri hastalığın 30 kat artmış olduğu da başka bir çalışmada bildirilmiştir (15).

Fransa'da 125 şüpheli olgu bildirilmiş; bu olguların 65'inin pediatrik çoklu sistemik inflamatuvar sendrom ile uyumlu olduğu ve ek olarak 15 olgunun COVID-19 ile olası bağlantıları olduğu bildirilmiştir (16). Fransa ve İsviçre'den COVID-19 pandemisi sırasında hiperinflamasyonun eşlik ettiği sol ventrikül disfonksiyonu veya kardiyojenik şok bulgusu olan 35 hasta bildirilmiştir. Bu hastaların önemli bir kısmında SARS-CoV-2 pozitifliği, PCR veya serolojik testlerin pozitifliği ile saptanmasına rağmen, virüsün tespit edilemediği veya hastalığın geçirildiğinin gösterilemediği olgular da mevcuttur. Fakat bu hastalarda COVID-19 hastalığı ile temas öyküsü mevcuttu. Otuz beş çocuk hastayı kapsayan bir olgu serisinde hastaların %88'sinde SARS-CoV-2 tespit edilmiştir. Hastaların %34 (12/35)'ünde nazofarengeal sürüntü örneğinde, %6 (2/35)'sında gaitada PCR pozitifliği saptanırken, %86 (30/35)'sında serolojik incelemede antikor pozitifliği; iki hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde ise COVID-19 ile uyumlu bulgular saptanmıştır (17).

Çocuklarda COVID-19 ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom ile ilgili olgu bildirimleri zamanla artış göstermekle birlikte, dünyanın değişik bölgelerinde de hastalığın varlığına dair olgu sunumları yayınlanmaktadır. Şu ana kadar bildirilen

Tablo 1. Dünyadan bildirilen olguların dağılımı ve karakteristik özellikleri

Ülke	Bildirilmiş olgu sayısı	Ortanca yaş (aralık)	SARS-CoV-2 enfeksiyon durumu	Klinik bulgular	Ölüm	Kaynak
Avusturya	1	11 yaş	SARS-CoV-2 PCR pozitifliği; 2 hafta sonra IgG pozitifliği	Hiperinflamasyon, eşlik eden abdominal bulgular, ateş, şok, YDIP, inflamasyon parametrelerinde yükseklik	0	21
Kanada	12	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Atipik Kawasaki hastalığı	Belirtilmemiş	19
Fransa	125	(< 1 - ≥ 15 yaş)	PCR ve seroloji pozitifliği (65 olgu), COVID-19 ilişkisi (19 olgu)	Hiperinflamasyona eşlik eden TSS veya Kawasaki hastalığı bulgusu	1	16
Almanya	5	8 (3-14) yaş	Pozitif	Hiperinflamasyona eşlik eden TSS veya Kawasaki hastalığı bulgusu	Belirtilmemiş	21
Yunanistan	1	Belirtilmemiş	Negatif	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	21
İtalya	10	7.5 yaş	Seroloji pozitifliği (8 olgu); olguların ikisinde aynı zamanda PCR pozitifliği	Klasik Kawasaki hastalığı (5), inkomplet Kawasaki hastalığı (5)	0	15
Lüksemburg	5	Belirtilmemiş	1 olguda seroloji pozitifliği, 2 olguda enfeksiyon kliniği mevcut fakat seroloji ve PCR negatif, 2 olguda negatif	Atipik Kawasaki hastalığı	Belirtilmemiş	21
Portekiz	1	13 yaş	Seroloji pozitifliği ve PCR negatifliği	Yüksek ateş > 39°C, bilateral konjunktivit, göğüs ve karın ağrısı prokalsitonin düşüklüğü, IL-6 ve C-reaktif protein yüksekliği, troponin yüksekliği, miyokardit (iskemi ve EKG bulguları olmadan) Akciğer grafisi: ağır COVID-19 pnömonisi	0	21
İspanya	22 (Kawasaki hastalığı dahil)	6.6 (6-13 ay)	%71 SARS-CoV-2 RT-PCR veya seroloji pozitifliği	Miyokard disfonksiyonu, ateş, döküntü, gastrointestinal semptomlar, oksijen ihtiyacı, %35 olgu komplet ve inkomplet Kawasaki kriterlerini taşımakta	Belirtilmemiş	21
İsveç	3	< 12 yaş	Bir olguda RT-PCR pozitifliği, bir olguda seroloji pozitifliği, bir olgu negatif	Kawasaki benzeri hastalık	0	21
İsviçre	3	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	21
BK	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Şok bulguları, hiperinflamasyona eşlik eden TSS veya Kawasaki hastalığı bulgusu	Belirtilmemiş	21
BK	8	8 (4-14) yaş	3 SARS-CoV-2 negatif ve 3 negatif fakat kesin SARS-CoV-2 tanılı hasta ile temas 2 SARS-CoV-2 pozitif	Ateş, ishal, karın ağrısı, baş ağrısı, konjunktivit, döküntü, ishal, kusma, mekanik ventilasyon ihtiyacı, odinofaji	1	12
BK	40	11 (11 ay-17 yaş)	12/37 PCR pozitif, 17/20 IgG pozitif, %54 SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı	Belirtilmemiş	1	21
ABD	1	6 ay	Pozitif	Ateş, döküntü, sinüs taşikardisi, takipne, konjunktivit, kuru ve çatlamaş dudaklar, hiponatremi, hipoalbuminemi	0	9
ABD	1	6 yaş	SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif	Inkomplet Kawasaki hastalığı, ateş ve hiperinflamasyonun eşlik ettiği şok bulguları	0	22
ABD (New York Eyaleti)	85	2-15 yaş	Bir kısmında SARS-CoV-2 pozitifliği	Belirtilmemiş	3	14
Hindistan	1	8 yaş	SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif	Hiperinflamasyonun eşlik ettiği ateş, ishal, konjunktivit, döküntü, hepatomegali	0	10
İsviçre ve Fransa	35	10 yaş (1-16 yaş)	12/35 nazofarengal PCR pozitif, 2/35 fekal PCR pozitif, 30/35 seroloji pozitifliği	Hiperinflamasyonun eşlik ettiği ateş, kardiyojenik şok veya sol ventrikül disfonksiyonu, bazı hastalarda gastrointestinal semptomlar, döküntü, adenopati	0	17

olguların dağılımı ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (9,11-20).

Klinik Bulgular

Klinik bulgular oldukça değişken olup genellikle etkilenen organ ve sistem ile ilişkilidir. Ancak; tanımlanan olgularda çoğunlukla Kawasaki hastalığı klinik belirtileri ile şok belirtileri ön plandadır. Kawasaki hastalığı, orta çaplı damarların tutulumu ile karakterize, patogenezi tam olarak bilinmemesine karşın, bir enfeksiyöz etkenin tetiklediği düşünülen bir hiperimmün yanıt hastalığıdır. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri arasında en az beş gün süren ateş ve beraberinde bilateral bulbar konjunktivit; dudaklarda fissür, farenks tutulumu ve çilek dil gibi oral mukoza değişiklikleri; avuç içi ve ayak tabanlarında kızarıklık, eller ve ayaklarda şişlik ve periungal soyulma gibi periferik ekstremitelerde değişiklikleri; polimorfik döküntü ve servikal lenfadenopati bulgularından en az dört tanesi yer alır (23).

Bugüne kadar bildirilen MIS-C olgularının tamamında başvuru bulguları arasında ortalama dört gündür olan uzamış ateş yer almaktadır. Sıklık sırasına göre; gastrointestinal bulgular (karın ağrısı, kusma, ishal), döküntü, nörolojik bulgular (baş ağrısı, letarji, bilinç bulanıklığı), solunum bulguları, konjunktivit, mukozal membran tutulumu, boğaz ağrısı ile el ve ayaklarda şişme yakınmaları yer almaktadır (11,12,15,17). Hastaların çoğunda 3 ila 5 gün süren ateşi takip eden sıcak şok bulguları gelişmektedir. Şok; sıvı replasmanına dirençli olup vazopresör tedavi gerektirmekte hatta tedavide ECMO gibi mekanik hemodinamik desteğe ihtiyaç duyulmaktadır (12). Gastrointestinal bulgulardan özellikle karın ağrısı, kusma ve ishal yaygın ve devamlıdır. Bu belirtiler akut apandisit taklit edebilmektedir (11). Solunum bulguları çoğu hastada belirgin değildir, buna karşın şok nedeniyle mekanik ventilasyon gerekmektedir.

Olgularda saptanan klinik bulgular ise şok (%60-80), Kawasaki hastalığı kriterleri (%50-64), miyokardiyal disfonksiyon (%50-100), noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetersizliği (%52-68), hafif akut böbrek yetmezliği (%38-70), serozit (plevral-perikardiyal efüzyon, asit %24-50) ve akut hepatik yetmezlik (%21)'tir (11,12,15,17).

Laboratuvar bulguları arasında sitopeni, inflamatuvar belirteçlerde yükselme, kardiyak testlerde yükseklik, hipoalbuminemi, hafif karaciğer enzim yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve hipertrigliseridemi gibi sitokin fırtınasıyla ilişkili sekonder hemofagositik sendrom belirtileri mevcuttur. Sekonder hemofagositik sendrom bakteriyel, viral, paraziter enfeksiyonlar, malignite, romatolojik hastalıklar gibi farklı durumlara bağlı aynı tipte inflamatuvar yanıtın oluşturduğu klinik bir durumdur. Özellikle sitotoksik T-lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir.

SARS-CoV-2 ile ilişkili bu benzer durumda ise organomegali neredeyse hiç saptanmamıştır. Ayrıca kan sayımında lenfopeni, nötropeni, hafif anemi, trombositopeni ve eozinopeni dikkat çekmektedir. İnflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, interlöki (IL)-6 çoğu olguda yüksek saptanırken fibrinojen düzeyi düşüktür. Kardiyak tutulumu göstermede troponin, BNP ve pro-BNP yüksek bulunmuştur (11,12,15,17).

Ekokardiyografi; hem Kawasaki hastalığı ayırıcı tanısı hem de benzeri hastalık açısından değerlendirmede kullanılmaktadır. Bulgular arasında sol ventrikül disfonksiyonu (%50-60), koroner arter dilatasyonu ve anevrizması anormallikleri (%20-50), mitral kapak regürjitasyonu ve perikardiyal efüzyon bulunmaktadır (17). Bu inflamatuvar yanıt sendromunda, Kawasaki hastalığına göre ekokardiyografi bulguları daha yüksek oranda bildirilmiştir.

Akciğer grafisi çoğu hastada normal olarak saptanmıştır. Akciğer tomografi bulguları da grafi ile benzer olup sadece birkaç olguda nodüler buzlu cam opasiteleri görülmüştür (11,12,15,17). Abdominal ultrason veya tomografi bulguları arasında serbest sıvı, asit ve terminal ileit, mezenterik lenfadenit ve perikolekistik ödem tablolarını içeren bağırsak ve mezenterik enflamasyon yer almaktadır (24).

Olgu Tanımı

Değişik sağlık kuruluşları arasında olgu tanımı için kullanılan kriterlerde bir takım farklılık mevcuttur (25-27). Örneğin, ABD CDC olgu tanımında, çocuğun hastaneye yatmayı gerektiren ciddi semptomlara sahip olması yer alırken, DSÖ kriterlerinde bu yer almamaktadır (R). Ayrıca CDC ≥ 24 saatten uzun süren ateşi kriter olarak değerlendirirken, DSÖ ≥ 3 gün uzun süren ateşi kriter olarak kabul etmektedir. Olgu tanımı için, Kawasaki hastalığı için tam veya kısmi kriterleri yerine getiren çocuklar dahil edilirken, aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalıdır (18).

1. 0-21 yaş arası

ve

2. 24 saatten uzun süren , $> 38.0^{\circ}\text{C}$ ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirimini (26)

ve

Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (en az iki veya daha fazla kanıt varlığı)

3.

✓ Yüksek CRP

✓ Yüksek sedimentasyon

✓ Yüksek fibrinojen

✓ Yüksek prokalsitonin

- √ Yüksek D-dimer
 - √ Yüksek ferritin
 - √ Yüksek LDH
 - √ Yüksek IL-6 seviyesi
 - √ Artmış nötrofil sayısı
 - √ Lenfositopeni
 - √ Hipoalbuminemi
- ve
4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu
- ve
5. Çoklu organ sistem tutulumu (en az iki veya daha fazla kanıt varlığı)
- √ Kardiyovasküler (şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal ekokardiyografi bulguları, aritmi)
 - √ Solunum (pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, pulmoner emboli)
 - √ Böbrek (böbrek yetmezliği)
 - √ Nörolojik (konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)
 - √ Hematolojik (koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
 - √ Gastrointestinal (yüksek karaciğer enzimleri, ishal, ileus)
 - √ Dermatolojik (eritrodermi, mukozit, diğer döküntü)
- ve
6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilkoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi) (28)
- ve
7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (aşağıdakilerden en az birisinin varlığı);
- √ SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği,
 - √ SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği,
 - √ SARS-CoV-2 antijen pozitifliği,
 - √ Semptomların başlamasından önceki dört hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması.

Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri (29)

En az beş gündür devam eden ateş varlığına ilave olarak aşağıdaki kriterlerden en az dört kriter sağlandığı durumda;

1. Bilateral bulbar konjunktivit,

2. Dudak ve ağız içi mukozasında değişiklikler: Eritematöz ve çatlamış dudaklar, çilek dili görünümü,
3. El ve ayaklarda değişiklikler: Akut dönemde el ayası, ayak tabanında, ödem. Subakut fazda (ikinci ve üçüncü haftalarda), el ve ayak parmaklarında soyulma,
4. Polimorf döküntü,
5. Servikal lenfadenopati (genellikle tek taraflı 1.5 cm çapından büyük).

Hasta Yönetimi ve Tedavi Önerileri

Avrupa ve Kuzey Amerika'dan gelen raporlarda MIS-C olgularında, dolaşım bozukluğu ve şok tablosunun ön planda olduğu bildirilmiştir. Kawasaki sendromu, toksik şok benzeri klinik tablolarla ortak özellikler taşıdığı göz önüne alınarak bu hastalara intravenöz immünglobulin (IVIG), steroid, biyolojik ajanlar ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerinden, yoğun bakım destek tedavilerine ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)'na kadar giden değişik tedaviler uygulanmıştır.

Ancak raporlanan bu tedavi prensiplerinin, az sayıdaki olguların değerlendirilmesi sonucunda elde edildiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Tanımlanan olgularda geçirilmiş COVID hastalığını gösteren serolojik testlerin çoğunlukla pozitif saptanması ilgili klinik tablodan konak immün yanıtının ve de antikor ya da immünkompleks aracılı postenfeksiyöz bir sendromun sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

Bu nedenle hastaların, hastaneye kabulünden itibaren çocuk yoğun bakım, çocuk enfeksiyon hastalıkları, çocuk romatoloji ve çocuk kardiyoloji uzmanlarının yakın takibinde izlenmesi önerilmektedir.

- Öncelikle hastaların değerlendirme ve tedavi uygulamalarında "Kişisel Korunma Ekipmanları" kullanılmalıdır.
- Kritik hasta değerlendirilme protokollerine uygun olarak solunum ve dolaşım desteği uygulanmalıdır.
- İdeal olarak kan kültürü alınarak, en kısa sürede geniş spektrumlu antibiyotik tedavi başlanır. Hastanın son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım hikayesi ve altta yatan bir başka hastalığının varlığına göre değişebilmekle birlikte seftriakson, vankomisin başlanılmalıdır. Vankomisin yerine klindamisin de bölgenin özelliklerine göre tercih edilebilir.
- Kawasaki kriterlerini (klasik ya da inkomplet) karşılayan olgularda IVIG (2 g/kg) ve asetilsalisilik asit (50-80 mg/kg/gün) tedavileri başlanmalıdır. Ayrıca, İtalya'dan bildirilen olgularda ciddi olgularda metilprednizolon 2 mg/kg/gün beş gün boyunca başlangıç tedavisine eklenmiştir. Bu tedavilerle koroner arter anevrizmasının %20 oranında geliştiği bildirilmiştir (15).

- MIS-C olgularında miyokard tutulumu yüksek oranda bildirildiğinden kardiyak enzimler, EKG ve ekokardiyografik inceleme ile birlikte kardiyak monitörizasyon tedavinin kilit noktasını oluşturur. Sıvı ve elektrolit desteği yapılırken eşlik edebilecek miyokardit tablosu göz önüne alınarak sıvı resüsitasyonunda dikkatli olunmalıdır.
- Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu (KDSS) kavramı 2009 yılında Kanegaye tarafından da tanımlanmıştır (30). Bu sendromun daha ciddi inflamasyon laboratuvar belirteçlerinde (IL-6, IL-10, TNF-a ve IFN) artışa ve daha fazla koroner arter anormalliklerine, mitral yetersizliğe ve uzamış miyokardiyal disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir (23). MIS-C tablosundaki olgularda anti-TNF (infliksimab), anti-IL-1 (anakinra), anti-IL-6 (tosilizumab) gibi sitokin fırtınasına yönelik tedaviler verilmiştir (12,31). Biyolojik ajan tedavi endikasyonu hastanın klinik ağırlık derecesi ve eşlik eden MAS tablosu değerlendirilerek multidisipliner olarak planlanmalıdır.
- Adölesan yaş grubunda, özellikle obez hastalarda peritonit semptomları ön planda olan septik şok tablosunun gelişebileceği, kardiyovasküler disfonksiyon eklenmesiyle MIS-C tanısının atlanabileceği vurgulanmaktadır (32).
- Olguların antiviral tedavi endikasyonları SARS-CoV 2 PCR sonucu ve ağır pnömoni bulguları gözetilerek, T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberi ışığında değerlendirilmelidir.
- Literatürde yine adölesan yaş grubunda solunum dışı semptomlar ile başvurup hızlıca MIS-C klinik ve laboratuvar bulguları geliştiren olguda IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) tedavisiyle başarılı sonuç bildirilmiştir (33). COVID-19 sitokin fırtınasında klinik çalışmaların çoğu IL-6 blokajını araştırmasına rağmen, nötropeni, karaciğer enzimi yükselmesi ve hipertrigliseridemi gibi yan etkilerin daha az görüldüğü anakinra tedavisinin tercih edildiği belirtilmiştir.

Son zamanlarda çocuklarda COVID-19 ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom ile ilgili olgu bildirimleri dikkati çekmekte ve dünyanın değişik bölgelerinden hastalığın varlığına dair olgu sunumları yayınlanmaktadır. Klinik bulgular oldukça değişken olup genellikle etkilenen organ ve sistem ile ilişkilidir. Tanımlanan olgularda çoğunlukla Kawasaki hastalığı ve toksik şok benzeri klinik belirtilerin ön planda olduğu görülmektedir. Ancak bu hastaların önemli bir kısmında, mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile SARS-CoV-2'nin tespit edilemediği veya hastalığın geçirildiğinin de gösterilemediği bilinmektedir. Halen, hastalığın SARS-CoV-2 ile ilişkili olup olmadığına dair araştırmalar sürmektedir.

Kawasaki hastalığının sık görüldüğü bu dönemde, olguların bir kısmının tipik ya da inkomplet Kawasaki hastalığı olabileceği unutulmamalıdır. Kawasaki hastalığına yönelik süreyans sistemi sürdüren ülke sayısının oldukça sınırlı olması,

COVID-19 öncesi ve sonrası insidans karşılaştırmalarının kesin olarak yapılamamasına neden olmaktadır. Bazı olguların gerçekten SARS-CoV-2 ile ilişkili olabileceği ancak bazı olgularda bu ilişkinin olmayabileceği göz önünde bulundurularak, bu olguların çok yönlü değerlendirmeleri yapılmalı ve tedavi stratejileri de bu olasılıklar dahilinde geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020> (Accessed on May 01, 2020).
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 February 24 (Epub ahead of print).
3. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12-April 2, 2020 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422-6.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* April 2020, e20200702; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
5. Pediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi-system inflammatory disease. April 27, 2020. Available at <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>.
6. Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Outreach and Communication (COCA) Webinar. Available at: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USDCDC_1052-DM28623
7. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Health Advisory. Issed May 14, 2020. CD-CHAN-00432. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
8. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:422
9. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel Ccase. *Hosp Pediatr* 2020 Apr 7.
10. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *J Pediatr* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.052>.
11. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance-Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-COVID-19> 5 May 2020
12. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31094](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094)
13. New York City Health Department. 2020 Health Alert #13: Pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 <https://www.dicardiology.com/article/kawasaki-inflammatory-disease-affects-children-COVID-19>

14. New York State Government. Amid Ongoing COVID-19 Pandemic, Governor Cuomo Announces New York is Notifying 49 Other States of COVID-Related Illness in Children 2020 [11/05/2020]. Available from: <https://www.governor.ny.gov/news/amid-ongoing-COVID-19-pandemic-governor-cuomo-announces-new-york-notifying-49-other-states>.
15. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; published online May 13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
16. Sante Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 14 mai 2020. 2020 [15 May, 2020]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/COVID-19-point-epidemiologique-du-14-mai-2020>.
17. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020 May 17.
18. European Center for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children-15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
19. Slaughter G, Favaro A, St Philip E. Canadian doctors investigate possible link between COVID-19 and rare children's disease Toronto: CTV News; 2020 [11/05/2020]. Available from: <https://www.ctvnews.ca/health/coronavirus/canadian-doctors-investigate-possible-link-between-COVID-19-and-rare-children-s-disease-1.4922856>.
20. Welt.de. Fieber und Ausschlag – Uniklinik meldet mysteriöse Symptome bei Kindern: Welt.de; 2020 [11/05/2020]. Available from: <https://www.welt.de/wissenschaft/article207653797/Zusammenhang-mit-Corona-Uniklinik-Dresden-meldet-mysterioese-Symptome-bei-Kindern.html>.
21. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/blication-data/pediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>.
22. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, Abdel-Haq N, Shawaqfeh A, Sethuraman U, et al. COVID-19 associated pediatric multi-system inflammatory sendrom. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020 May 22;pii:061
23. Li Y, Zou L, Wu J. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:1.
24. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Warson T, Thakkar H, Mullassery D. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health* 2020.
25. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed on May 15, 2020.
26. World Health Organization Scientif Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: World Health Organization Scientif Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (Accessed on May 17, 2020).
27. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children?topicRef=127488&source=see_link
28. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> (Accessed on May 17, 2020).
29. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association.
30. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009;123(5):e783-9. doi: 10.1542/peds.2008-1871.
31. Felsenstein S, Herbert J, McNamara P, Hedrich C. COVID-19 immunolgy and treatment options. *Clin Immunol* 2020;215:1084482.
32. Dallan C, Romano F, Siebert J, Politi S, Lacroix L, Sahyoun C. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; published online May 19.
33. Clare E, Susanna F, Gavin C, Sarah Karsten C, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms *Lancet Rheumatol* 2020 Published Online May 15, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30137-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30137-5)