



Türkiye’de Üçüncü Basamak Bir Hastaneye Başvuran Multisistem Enflamatuvar Sendromlu Çocuklardaki Organ Tutulumları

Organ Involvement in Multisystem-Inflammatory Syndrome in Children Admitted to a Tertiary Hospital in Turkey

Esra Akyüz Özkan¹(iD), Emine Hafize Erdeniz²(iD)

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Makale atfı: Akyüz Özkan E, Erdeniz EH. Türkiye’de üçüncü basamak bir hastaneye başvuran multisistem enflamatuvar sendromlu çocuklardaki organ tutulumları. J Pediatr Inf 2022;16(2):77-86.

Öz

Giriş: Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C), SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen, yeni tanımlanmış ve ciddi bir sağlık sorunudur. Amacımız MIS-C’li çocukların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini bildirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ekim 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve MIS-C kriterlerini karşılayan 40 hasta dahil edildi. Gastrointestinal tutulum (GIS), kardiyak tutulum ve Kawasaki Hastalığı (KD) benzeri MIS-C olan hastalar klinik ve laboratuvar özelliklerine göre incelendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 8.2 ± 4.2 yıl olup, erkek hastalar çoğunlukta idi (%70). En sık görülen semptomlar ateş (%100) ve yorgunluk (%90) idi. Gastrointestinal semptomlar %71, kalp tutulumu %40, Kawasaki benzeri hastalık %52.5, şok semptomları %59 idi. Hastaların sırasıyla %100, %97.5 ve %67.5’inde yüksek C-reaktif protein, D-dimer ve ferritin seviyeleri bulundu. Kardiyak tutulumu olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek ve lenfosit seviyeleri daha düşüktü. Kawasaki hastalığı benzeri MIS-C hastalarında şok bulguları daha fazlaydı. Ayrıca KD benzeri MIS-C hastalarında INR ve ferritin düzeyleri daha yüksekti ($p= 0.028$). Ortalama trombosit sayısı ($p= 0.004$) ve albümin düzeyleri şok grubunda daha düşüktü ($p= 0.048$).

Sonuç: Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom kalp, GIS ve akciğer tutulumu ile seyreden hiperenflamatuvar bir sendromdur. Kawasaki hastalığı benzeri MIS-C ile başvuran hastalarda kardiyak bulgular yaygın değildi, ancak KD benzeri MIS-C hastalarında kötü prognoz gözlemlendi. Kardiyak tutulumu olan hastaların yaş ortalaması daha fazla ve lenfosit sayıları daha düşüktü.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, multisistem-enflamatuvar sendrom (mis-c), Kawasaki hastalığı, organ tutulumu

Abstract

Objective: Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in children is a newly defined and serious health problem that develops after SARS-CoV-2 infection. Our aim is to report epidemiological, clinical, laboratory and radiological features of children with MIS-C.

Material and Methods: Forty patients who applied to our hospital from October 2020 to February 2021 and met the MIS-C criteria were included in the study. Patients with gastrointestinal involvement (GIS), cardiac involvement and Kawasaki Disease (KD)-like MIS-C were examined clinically and laboratory.

Results: The mean age of the patients was 8.2 ± 4.2 years and male patients were in the majority (70%). The most common symptoms were fever (100%) and fatigue (90%). Gastrointestinal symptoms were present in 71%, cardiac involvement in %40, Kawasaki-like patients in %52.5, shock symptoms in 59%. Elevated levels of C-reactive protein, D-dimer, and ferritin were found in 100%, 97.5%, and 67.5% of the patients, respectively. Patients with cardiac involvement had higher mean age and lower lymphocyte levels. Shock findings were higher in patients with KD-like MIS-C. Also, INR and ferritin levels were higher in KD-like MIS-C patients ($p= 0.028$). The mean platelet count ($p= 0.004$) and albumin levels were lower ($p= 0.048$) in shock group.

Conclusion: MIS-C is a hyperinflammatory syndrome with cardiac, GIS, and lung involvement. Cardiac findings were not common in patients presenting with KD-like MIS-C, but a poor prognosis was observed in KD-like MIS-C patients. Patients with cardiac involvement were older and their lymphocyte count was lower.

Keywords: COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children(mis-c), Kawasaki disease, organ involvement

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Esra Akyüz Özkan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Samsun-Türkiye

E-mail: uzdresra@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.09.2021

Kabul Tarihi: 01.12.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.06.2022

Giriş

SARS-CoV-2 virüsü pandemisinin başlamasından birkaç ay sonra, toksik şok ve Kawasaki hastalığına (KH) benzer klinik tabloya sahip çocuk ve ergenlerin hastaneye yatışlarında artış bildirilmeye başlandı (1). 14 Mayıs 2020 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 'çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom' (MIS-C) adı verilen yeni vaka tanımlarını açıkladı (2,3).

Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ortaya çıkan multisistem enflamatuvar sendrom, kardiyak, gastrointestinal, hematolojik, dermatolojik, nörolojik, solunum ve renal sistemler dahil olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilir (4).

Bu çalışma, Samsun'da üçüncü basamak bir hastanede izlenen MIS-C'li çocukların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini raporlamayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, 01/10/2020-30/02/2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve MIS-C kriterlerini karşılayan 0-18 yaş arası çocukları kapsayan retrospektif bir çalışmadır. Doğrulanmış bir COVID-19 vakası, nazofaringeal numunelerden alınan pozitif bir SARS-CoV-2 ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi veya pozitif bir SARS-CoV-2 antikor testi ile tanımlanır. Bu çalışmadaki tüm hastaların COVID antikor testleri pozitifti.

MIS-C'yi tanımlamak için CDC'nin tanımı kullanıldı. CDC'nin MIS-C tanımı şöyledir:

1) ≥ 24 saat devam eden $>38.0^{\circ}\text{C}$ ateş (objektif veya subjektif);

2) Enflamasyonun aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan laboratuvar kanıtı: yüksek C-reaktif protein (CRP) (>5 mg/L) değeri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (>40 mm/saat), fibrinojen (>400 mg/dL), prokalsitonin (>2 ng/mL), D-dimer (>3 ng/mL), ferritin (>500 ng/mL), laktik asit dehidrojenaz (LDH) (>200 U/L) veya interlökin 6 (IL-6); yüksek nötrofil düzeyi, azalmış lenfosit düzeyi (<1000 hücre/uL) ve düşük albümin (<3 gr/dL) düzeyi;

3) Alternatif makul tanı konamaması;

4) Pozitif bir ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi veya pozitif serolojik testler (IgM, IgG veya IgA) ile tanı konmuş mevcut veya yakın zamanda geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya semptomların başlamasından önceki dört hafta içinde şüphelenilen veya doğrulanmış bir COVID-19 vakasıyla temas (2).

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: 2021/141).

Klinik şiddetine göre vakalarımızı hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırdık. Hafif vakalar, ateşi olan ve yaşamsal bulguları nor-

mal olan iki veya daha fazla organ tutulumu olan hastalar olarak tanımlanırken, orta şiddette MIS-C'si olan hastalar, akciğer tutulumu için maske ile oksijen desteği, yüksek karaciğer enzimleri nedeniyle ursodeoksikolik asit desteği dahil olmak üzere organ yetmezliği için destekleyici tedavi alınmasına göre ve bozulmamış vital bulgulara göre tanımlandı. Şiddetli gruptaki hastalar, hipotansif olan ve sıvı tedavisine yanıt vermeyen veya inotrop ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı olan veya şiddetli tutulumu olan hastalardı.

Demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik sonuçlar ile sonuç verileri kaydedildi ve şu gruplara göre karşılaştırıldı: KD benzeri hastalık, kalp tutulumu ve gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu. Ayrıca hipotansiyon, taşikardi ve uzamış kapiller geri dolum süresi gibi şok bulguları olan hastalar, şok tablosu göstermeyen hastalarla karşılaştırıldı.

Bu hastalarda tedavi yaklaşımı olarak destekleyici tedavi, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonlarının izlenmesi, ateş kontrolü, antiviral tedaviler, oksijen tedavisi, intravenöz immüno-globulin (IVIG), immünomodülatörler, kortikosteroidler, antikoagülasyon tedavisi (LMWH) ve ampirik antibiyotik tedavisi uygulandı.

Klinik bulguları hafif olan hastalarda ateş ve klinik bulgulara göre IVIG 1-2 gr/kg, IVIG 1-2 gr/kg ve 2 mg/kg metilprednizolon veya sadece metilprednizolon 1-2 mg/kg verildi.

Orta düzeyde klinik bulguları olan hastalarda IVIG 1-2 g/kg ve 2 mg/kg metilprednizolon verildi, yanıtsız hastalarda metilprednizolon 10 mg/kg'a yükseltildi. Ağır klinik bulgusu olan hastalarda 2 g/kg IVIG başlandı ve gerektiğinde ek IVIG dozu verildi. Metilprednizolon 2 mg/kg olarak başlandı, ancak klinik durumu ağır olanlarda 10 mg/kg veya pulse metilprednizolon tedavisi verildi. Anakinra, klinik veya laboratuvar olarak yanıt vermeyen hastalara uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Eşleştirilmiş gruplara göre normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örneklemli t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla gruba göre normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve Tamhane's T2 testi ile çoklu karşılaştırmalar yapıldı. Üç veya daha fazla gruba göre normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Analiz sonuçları, nicel veriler için ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Kategorik veriler sıklık (yüzde) olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0.050$ olarak alındı.

Bulgular

Hastaların klinik ve tedavi sıklığı dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Kırk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama

Tablo 1. MIS-C'li hastaların klinik özellikleri, organ tutulumu ve tedavi özellikleri

	Frequency (n)	Percentage (%)
Kardiyak tutulum	16	40.0
Gastrointestinal sistem tutulumu	29	72.5
Cinsiyet		
Erkek	28	70.0
Kız	12	30.0
4 hafta içinde COVID-19 teması	27	67.5
Ateş	40	100
Öksürük	6	15.0
Burun akıntısı	0	0.0
Boğaz ağrısı	3	7.5
Myalgia	19	47.5
Bulantı	26	65.0
Kusma	23	57.5
Karın ağrısı	27	67.5
Diyare	27	67.5
İleus	4	10.0
Bitkinlik	36	90.0
Anozmi	0	0.0
Konjonktivit	20	50.0
Dudaklarda çatlama	23	57.5
Çilek dil	21	52.5
Döküntü	22	55.0
Deskuamasyon	2	5.0
Artrit/artralji	2	5.0
Kanama	1	2.5
Nöbet	1	2.5
Baş ağrısı	13	32.5
Takipne	1	2.6
Bilinci açık olma	6	15.4
Huzursuz/Normal	32	82.1
Uyuyakalma	1	2.6
Letarji	2	5.0
Taşikardi	14	35.0
Hipotansiyon	9	22.5
Uzatılmış kapiler geri dolunma süresi	5	12.5
Dehidrasyon		
Şiddetli	2	5.0
Hafif	26	65.0
Orta	11	27.5
No	1	2.5
Toksik şok	0	0.0
Makrofaj aktivasyon sendromu	1	2.5
Akut böbrek yetmezliği	0	0.0

Tablo 1. MIS-C'li hastaların klinik özellikleri, organ tutulumu ve tedavi özellikleri (devamı)

	Frequency (n)	Percentage (%)
Akut karaciğer yetmezliği	7	17.5
Kalp yetmezliği	4	10.0
Solunum yetmezliği	2	5.0
ARDS	1	2.5
Şok	9	22.5
IVIG	38	95.0
Steroid	39	97.5
İnotropik destek	3	7.5
Antiviral		
Favipiravir	2	5.0
Lopinavir/ritonavir	2	5.0
No	36	90.0
Antikoagülan	40	100
Anakinra	4	10.0
Oksijen desteği Cpap	1	2.6
Nazal kanülü	1	2.6
Yüz maskesi	1	2.6
Plazma değişimi	0	0.0
ÇYBÜ kabulü	4	10.0

ARDS; Akut solunum sıkıntısı sendromu, ÇYBÜ; Çocuk yoğun bakım ünitesi, IVIG: İntravenöz immünoglobulin.

yaşı 8.2 ± 4.2 idi ve 28'i erkekti (%70). COVID-19 tüm hastalarda serolojik olarak kanıtlandı. %67.5'i son dört hafta içinde COVID temaslıydı. %65'inin ev içi teması vardı.

Başvuru sırasındaki klinik bulgular arasında şunlar yer alıyordu: Hastaların tümünde ateş (%100), 6 (%15)'sında öksürük, 3 (%7.5)'ünde boğaz ağrısı, 19 (%47.5)'ünde miyalji, 23 (%57.5)'ünde bulantı ve kusma, 27 (%67.5)'sinde karın ağrısı, 27 (%67.5)'sinde diyare, 36 (%90)'sında bitkinlik, 20 (%50)'sinde bilateral bulber konjonktivit, 21 (%52.5)'inde çilek dili, 22 (%55)'sinde döküntü, 2 (%5)'sinde deskuamasyon, 2 (%5)'sinde artrit/artralji gözlemlendi (Tablo 1). Rinore ve anozmi tespit edilmedi.

Başvuruda: Ortalama ateş süresi beş gündü, bir hastada (%2.5) nöbet, 13 hastada (%32.5) baş ağrısı, bir hastada (%2.5) takipne, iki hastada (%5) letarji, 14 hastada (%35) taşikardi, dokuzunda (%22.5) hipotansiyon, beşinde (%12.5) uzamış kapiller geri dolum süresi vardı. Dört hastada (%10) kalp yetmezliği, iki hastada (%5) solunum yetmezliği, yedi hastada (%17.5) akut karaciğer yetmezliği vardı. Dört hasta (%10) başvuru anında yoğun bakıma alındı. Bir hastada (%2.5) yüksek akımlı tedavi uygulandı. Üçü (%7.5) inotropik destek aldı (Tablo 1).

Beş hastada (%12.5) lökopeni [<4000 ($4500-12500$) hücre/uL], 16 (%40)'sında lökositoz (>10.000 hücre/uL), 15 (%37.5)'inde lenfopeni (<1000 hücre/uL), 4 (%10)'ünde nötrofopeni (<1500 hücre/uL), 4 (%10)'ünde anemi (<9 g/dL), 21

(%52.5)'inde trombositopeni ($<150 \times 10^9/L^3$), tümünde yüksek CRP (>5 mg/L), 17 (%42.5)'sinde yüksek prokalsitonin düzeyleri (>2 ng/mL), 24 (%60)'ünde yüksek ESR düzeyleri (>40 mm/saat), 39 (%97.5)'unda D-dimer yüksekliği (>3 ng/mL), 11 (%27.5)'inde INR yüksekliği (>1.1), 27 (%67.5)'sinde ferritin yüksekliği (>500 ng/mL), 12 (%30)'sinde yüksek troponin düzeyleri (>0.1 ng/mL), 7 (%17.5)'sinde hipoalbuminemi (<3 gr/dL), 9 (%22.5)'unda hiponatremi (<130 mEq/L) vardı.

GİS bulguları en sık başvuru anında görüldü (%72.5). GİS tutulumu olanların yaş ortalaması 8.27 ± 4.38 , GİS tutulumu olmayanların yaş ortalaması 8.09 ± 4.04 idi. ($p=0.907$). GİS belirtileri arasında: 24 hastada bulantı (%65), 23 hastada kusma (%57.5), 26 hastada karın ağrısı (%89.7) ve 27 hastada diyare (%93.1) vardı. İki hasta pankreatit, üç hasta perforo apandisit nedeniyle takip edildi. İki grup arasında hipotansiyon, taşikardi gibi şok bulguları ve diğer klinik özellikler açısından fark yoktu.

Laboratuvar bulguları açısından: GİS tutulumu olmayanların ortalama lenfosit değerleri, tutulumu olanlara göre daha düşüktü ancak her iki grupta da normal sınırlar içindeydi. Diğer laboratuvar değerlerinde iki grup arasında fark yoktu (Tablo 2).

On altı hastada kardiyak tutulum (%40) vardı. Kardiyak tutulum olanların yaş ortalaması 9.9 ± 4.4 , kardiyak tutulum olmayanların yaş ortalaması 7.0 ± 3.7 ($p=0.038$) idi. Dört hasta-

Tablo 2. Kardiyak ve gastrointestinal tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

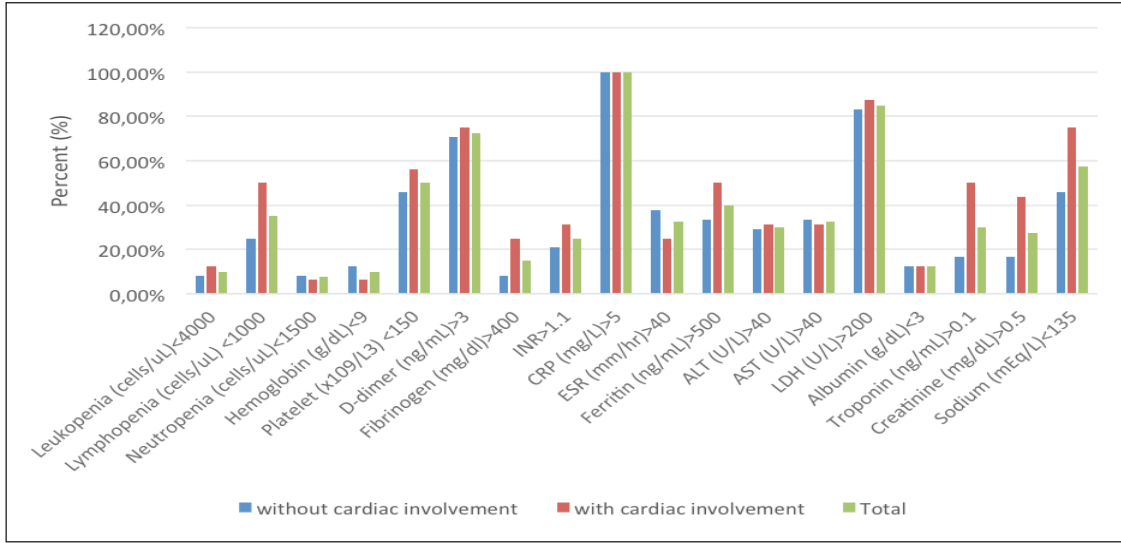
	Kardiyak tutulum		p	GIS tutulumu		p
	Kardiyak tutulum olmayan (ortalama + standart sapma)	Kardiyak tutulum olan (ortalama + standart sapma)		GIS tutulumu olmayan (ortalama + standart sapma)	GIS tutulumu olan (ortalama + standart sapma)	
Ateş süresi (gün)	4.52 ± 2.27	5.00 ± 1.51	0.207	4.64 ± 1.75	4.75 ± 2.10	U= 150 0.899
Nabız (atım/dk)	107.92 ± 15.87	118.44 ± 23.50	0.188	112.73 ± 18.49	111.90 ± 20.46	U= 150 0.768
Solumun hızı (nefes/dk)	24.29 ± 2.93	24.50 ± 4.97	0.808	24.18 ± 1.47	24.45 ± 4.41	U= 154 0.863
Sistolik kan basıncı (mmHg)	107.92 ± 5.88	103.69 ± 10.40	0.132	108.18 ± 6.03	105.48 ± 8.80	U= 136 0.307
Diastolik kan basıncı (mmHg)	68.33 ± 5.65	66.13 ± 7.50	0.168	68.18 ± 6.03	67.17 ± 6.69	U= 147 0.542
Oksijen saturasyonu (%)	97.58 ± 1.53	95.94 ± 3.21	0.027	97.36 ± 2.11	96.76 ± 2.59	U= 137.5 0.340
Hemoglobin (g/dL)	11.01 ± 1.69	11.28 ± 1.52	0.611	11.03 ± 1.40	11.16 ± 1.70	t= 0.222 0.825
Beyaz kan hücre sayısı (hücre/uL)	24714.58 ± 76638.04	9757.50 ± 4046.01	0.473	8796.36 ± 3496.92	22500.34 ± 69657.63	U= 139 0.535
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L ³)	190.67 ± 119.34	187.00 ± 124.25	0.804	195.55 ± 129.06	186.17 ± 118.56	U= 157 0.940
Lenfosit sayısı (hücre/uL)	4295.00 ± 12761.76	1025.63 ± 612.62	0.042	1993.64 ± 1195.56	3364.14 ± 11687.61	U= 94.5 0.049
Nötrofil sayısı (hücre/uL)	6720.42 ± 3460.54	8130.00 ± 3634.89	0.224	6109.09 ± 2591.20	7730.00 ± 3801.30	t= 1.539 0.135
Eozinofil sayısı	132.08 ± 151.05	87.50 ± 106.74	0.846	182.73 ± 197.24	88.28 ± 95.36	U= 118 0.206
CRP (mg/L)	112.68 ± 69.93	178.31 ± 123.61	0.159	96.32 ± 49.00	155.09 ± 108.80	U= 110.5 0.138
Prokalsitonin (ng/mL)	5.35 ± 9.42	10.17 ± 10.13	0.110	3.22 ± 5.06	8.58 ± 10.84	U= 95.5 0.223
ESR (mm/saat)	46.50 ± 30.95	46.36 ± 36.72	0.901	45.90 ± 32.81	46.71 ± 33.16	t= 0.064 0.949
Sodyum (mEq/L)	134.48 ± 3.13	132.44 ± 4.23	0.091	134.64 ± 3.67	133.25 ± 3.72	t= -1.052 0.300
ALT (U/L)	78.73 ± 183.02	32.00 ± 22.31	0.679	116.36 ± 261.96	38.67 ± 47.99	U= 117.5 0.203
AST (U/L)	111.63 ± 260.30	38.69 ± 21.51	0.772	147.36 ± 347.69	57.83 ± 110.79	U= 131 0.388
LDH (U/L)	560.57 ± 673.70	337.50 ± 87.30	1.000	451.70 ± 433.16	479.20 ± 573.75	U= 112.5 0.648
Ferritin (ng/mL)	936.71 ± 2166.79	608.40 ± 436.75	0.237	802.82 ± 1109.34	813.43 ± 1918.17	U= 148 0.851
INR	1.15 ± 0.17	1.26 ± 0.29	0.176	1.13 ± 0.19	1.21 ± 0.24	U= 103 0.225
D-dimer (ng/mL)	5.46 ± 3.31	6.01 ± 2.97	0.577	4.46 ± 2.93	6.16 ± 3.15	U= 107.5 0.145
Fibrinojen (mg/dl)	267.42 ± 174.01	332.80 ± 257.04	0.792	266.50 ± 143.39	303.94 ± 228.13	U= 35.5 0.966
Albumin (g/dL)	3.50 ± 0.57	3.60 ± 0.73	0.654	3.59 ± 0.68	3.53 ± 0.63	t= -0.259 0.797
Troponin (ng/mL)	16.50 ± 74.81	0.22 ± 0.16	0.113	0.14 ± 0.10	12.91 ± 65.97	U= 108.5 0.275
Üre (mg/dL)	11.10 ± 6.32	14.00 ± 5.97	0.036	10.95 ± 4.09	12.76 ± 6.92	U= 135 0.458
Kreatinin (mg/dL)	0.43 ± 0.12	0.61 ± 0.31	0.010	0.45 ± 0.12	0.53 ± 0.26	U= 116.5 0.230
Laktat (mmol/L)	1.29 ± 0.45	1.45 ± 0.42	0.367	1.41 ± 0.45	1.35 ± 0.44	U= 41.5 0.668
Hastanede yatış süresi (gün)	6.23 ± 2.60	9.00 ± 3.23	0.006	6.10 ± 2.28	7.81 ± 3.33	U= 94.5 0.163

t: Bağımsız iki örneklemli t testi istatistikleri, U: Mann-Whitney U testi istatistikleri, INR: International normalized ratio, CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz.

da endokardit (%25), dördünde miyokardit (%25), bir hastada perikardiyal efüzyon (%6.2), bir hastada sağ koroner dilatasyon (%6.2), beş hastada sol koroner dilatasyon (%31.2) ve bir hastada sağ ve sol koroner dilatasyon vardı (%6.2). Kardiyak tutulumu olan ve olmayanlar arasında klinik bulgular açısından fark yoktu. Kawasaki hastalığı bulguları (çilek dil, döküntü, konjonktivit) ve öksürük, miyalji, kusma, diyare, karın ağrısı, hipotansiyon ve taşikardi iki grup arasında benzerdi. Kardiyak tutulum olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldı; kardiyak tutulum olanlarda ortalama lenfosit sayısı daha düşük (p= 0.042), üre (p= 0.036) ve kreatinin (p= 0.010)

daha yüksekti (Tablo 2). Laboratuvar değerlerinin karşılaştırması Şekil 1'de grafiksel olarak gösterilmiştir.

Yirmi bir hasta komplet-inkomplet KD kliniği ile kabul edildi (%52.5) (11 komplet, 10 inkomplet KD). Komplet KD, inkomplet KD ve KD dışı klinik özellikleri ile karşılaştırıldı. Konjonktivit, dudakta çatlama, çilek dil, döküntü, taşikardi, hipotansiyon ve uzamış kapiller geri dolun süresi KD benzeri MIS-C'li hastalarda daha yaygındı (Tablo 3). Yirmi bir KD benzeri MIS-C hastasının üçünde koroner dilatasyon vardı (%14.2). Koroner dilatasyonlu dört hastada KD bulgusu yoktu. Miyokarditli dört hastadan üçünde KD benzeri MIS-C vardı.



Şekil 1. Laboratuvar parametrelerinin kardiyak tutulumuna göre dağılımı.

Tablo 3. MIS-C'li komplet Kawasaki hastalığı olan, MIS-C'li inkomplet Kawasaki hastalığı olan ve Kawasaki benzeri olmayan MIS-C'li hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Komplet KD MIS-C (n)	Inkomplet KD MIS-C (n)	KD benzeri olmayan MIS-C (n)	p
Bulantı	8	5	13	0.504
Kusma	6	5	12	0.772
Karın ağrısı	7	6	14	0.718
Diyare	7	6	14	0.718
Bitkinlik	10	10	16	0.401
Anozmi	11	10	19	0.132
Konjonktivit	11 ^a	4 ^b	5 ^b	0.000
Dudaklarda çatlama	11 ^a	6 ^b	6 ^b	0.001
Çilek dil	8 ^a	7 ^{ab}	6 ^b	0.041
Döküntü	11	4	7	0.002
Deskuamasyon	2	0	0	0.062
Artrit	1	1	0	0.384
Baş ağrısı	5	3	5	0.548
Takipne	0	0	1	0.567
Göğüs ağrısı	1	0	1	0.632
Letarji	2	0	0	0.062
Taşikardi	8 ^a	3 ^b	3 ^b	0.006
Hipotansiyon	6 ^a	1 ^b	2 ^b	0.011
Uzatılmış kapiler geri dolun süresi	4 ^a	0 ^b	1 ^b	0.018

Ki-kare test istatistikleri, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. p< 0.05 anlamlıdır.

KD benzeri olmayan MIS-C'lerin %5.3'ünün, inkomplet grubun %60'ının ve komplet grubun %27.3'ünün INR değerleri normal sınırların üzerinde bulundu (>1.1). Aynı şekilde KD benzeri olmayan MIS-C'lerin %10.5'inin, inkomplet grubun %70'inin ve komplet grubun %63.6'sının ferritin değeri normal sınırların üzerinde (>500 ng/mL) bulundu (p= 0.028) (Tablo 4). Laboratuvar değerlerinin karşılaştırması Şekil 2'de grafiksel olarak gösterilmiştir.

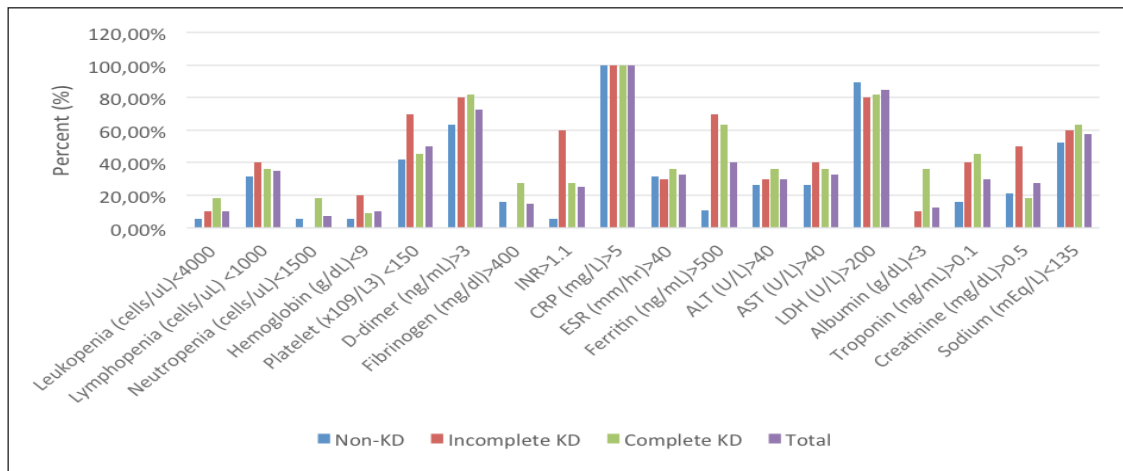
Şok bulgusu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, şok grubunda trombosit sayısı ve albümin düzeyleri daha düşüktü. Ortalama trombosit değeri şok grubunda $107 \pm 41 \times 10^9/L^3$ iken, şok olmayan grupta $200 \pm 123 \times 10^9/L^3$ idi (p= 0.004). Albümin değeri şok belirtileri olan grupta 3.1 ± 0.35 gr/dL, şok belirtileri olmayan grupta 3.6 ± 0.65 gr/dL idi (p= 0.048). Şok bulguları ile takip edilen hastalar klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında bitkinlik, taşikardi, hi-

Tablo 4. MIS-C'li komplet Kawasaki hastalığı olan, MIS-C'li inkomplet Kawasaki hastalığı olan ve Kawasaki benzeri olmayan MIS-C'li hastaların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	KD benzeri olmayan MIS-C	İnkomplet KD MIS-C	Komplet KD MIS-C	Toplam	İstatistiksel analiz	p
Lökopeni (hücre/uL) < 4000	1 (5.3)	1 (10)	2 (18.2)	4 (10)	$\chi = 53.927$	0.028
Lenfopeni (hücre/uL) < 1000	6 (31.6)	4 (40)	4 (36.4)	14 (35)		
Nötropeni (hücre/uL) < 1500	1 (5.3)	0 (0)	2 (18.2)	3 (7.5)		
Hemoglobin (g/dL) < 9	1 (5.3)	2 (20)	1 (9.1)	4 (10)		
Trombosit ($\times 10^9/L3$) < 150	8 (42.1)	7 (70)	5 (45.5)	20 (50)		
D-dimer (ng/mL) > 3	12 (63.2)	8 (80)	9 (81.8)	29 (72.5)		
Fibrinojen (mg/dl) > 400	3 (15.8)	0 (0)	3 (27.3)	6 (15)		
INR > 1.1	1 (5.3) ^b	6 (60) ^a	3 (27.3) ^{ab}	10 (25)		
CRP (mg/L) > 5	19 (100)	10 (100)	11 (100)	40 (100)		
ESR (mm/saat) > 40	6 (31.6)	3 (30)	4 (36.4)	13 (32.5)		
Ferritin (ng/mL) > 500	2 (10.5) ^a	7 (70) ^b	7 (63.6) ^b	16 (40)		
ALT (U/L) > 40	5 (26.3)	3 (30)	4 (36.4)	12 (30)		
AST (U/L) > 40	5 (26.3)	4 (40)	4 (36.4)	13 (32.5)		
LDH (U/L) > 200	17 (89.5)	8 (80)	9 (81.8)	34 (85)		
Albumin (gr/dL) < 3	0 (0)	1 (10)	4 (36.4)	5 (12.5)		
Troponin (ng/mL) > 0.1	3 (15.8)	4 (40)	5 (45.5)	12 (30)		
Kreatinin (mg/dL) > 0.5	4 (21.1)	5 (50)	2 (18.2)	11 (27.5)		
Sodyum (mEq/L) < 135	10 (52.6)	6 (60)	7 (63.6)	23 (57.5)		

Ki-kare test istatistikleri, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. p < 0.05 anlamlıdır.

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz.

**Şekil 2.** Kawasaki hastalığı özelliklerine göre laboratuvar parametrelerinin dağılımı.

potansiyon ve kapiller geri dolum açısından fark varken çilek dil, konjonktivit, döküntü gibi KD bulgularında fark yoktu.

Ortalama yatış süresi 7.35 ± 3.15 gün, ortalama yoğun bakımda kalış süresi 4.25 ± 4.03 gündü. Otuz sekiz hasta (%95) IVIG tedavisi aldı. Otuz dokuz hasta (%97.5), klinik şiddetine bağlı olarak değişen dozlarda steroid tedavisi aldı. Dört hasta (%10) Anakinra tedavisi gördü, hiçbir hastaya plazma değişimi ve ECMO tedavisi uygulanmadı. Tüm hastalara ampirik siste-

mik antibakteriyel tedavi uygulandı. Kan kültüründe üreme saptanmadı. Tüm hastalar taburcu edildi, hiçbir hasta öldü.

Tartışma

Multisistem enflamatuvar sendrom, kardiyak, GIS, solunum ve dermatolojik tutulum ile seyreden hiperenflamatuvar bir durumdur. Sekiz çocuğu kapsayan ve KD semptomları gösteren bir çalışma, ilk olarak İngiltere'de yayınlanmış ve bu tablo şu anda tüm dünyada görülmektedir (5).

Çalışmaya MIS-C tanısı konan ve PCR veya serolojik olarak COVID-19 olduğu kanıtlanmış 40 hasta dahil edildi. Literatürle uyumlu olarak çalışmada erkek hastalar çoğunlukta idi (6,7). Çoğunun altta yatan bir hastalığı yoktu. Dördü ÇYBÜ'de (%10) şok bulguları ve inotrop tedavisi ile izlendi, bir hasta yüksek akımlı oksijen tedavisi ile takibe alındı. Dokuz hastada (%22.5) başvuru anında hipotansiyon olmasına rağmen, üç hastada (%7.5) inotropik destek gerekti. Torres ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada, hastaların %59'unun başvuru anında yoğun bakım yatışı, %44'ünün mekanik ventilasyon ve inotrop desteği gereksinimi vardı. Hiç ölüm raporlanmadı. Dufort ve arkadaşları (7) %80 ÇYBÜ yatış oranı bildirdi.

Çarpıcı bulgu, COVID-19 hastalığından farklı olarak MIS-C hastalarında GİS ve kardiyak tutulumun yüksek olması ve solunum semptomlarının fazla olmamasıydı. Beş hastada (%12.5) toraks BT'de radyolojik anomali, dört hastada buzlu cam görünümü ve bir hastada ateletaksi vardı; akciğer grafisi anormal olan sadece bir hastada alt solunum yolu semptomları (%2.5) vardı. Hameed ve arkadaşlarının (9), çalışmasında alt solunum yolu semptomları olmayan MIS-C'li hastaların %34'ünde santral bronşiyal duvar kalınlaşması bulundu ve bunun hava yolu enflamasyonuna bağlı olabileceğini düşünüldü. Anormal akciğer grafisi bulguları KD'de de görülebildiğinden, bunun alt solunum yolu enflamasyonu veya pulmoner arterite sekonder olabileceği düşünüldü (10).

Lökositoz, lenfopeni ve trombositopeni literatürle uyumlu yaygın laboratuvar bulgularıdır. Ayrıca literatüre uygun olarak, MIS-C tanım kriterlerinden olan CRP, ESR ve ferritin değerleri hiperenflamatuvar olaylarda beklendiği üzere yüksek bulundu (11).

Gastrointestinal tutulum en sık başvuru anında (%72.5) görüldü. GİS tutulumu olan hastaların ikisinde pankreatit, üçünde apandisit, dördünde mezenterik lenfadenopati, birinde ileit, birinde hepatomegali ve ikisinde batında serbest sıvı mevcuttu. Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve diyare, GİS tutulumu olanlarda beklendiği gibi daha yüksekti. Laboratuvarında önemli bir fark gözlenmedi. ABD'de 26 eyaletten vaka serileri içeren bir çalışmada GİS tutulumu %80 olarak bildirildi ve Fransa'da yapılan bir çalışmada MIS-C'li tüm hastalarda GİS tutulumu bildirildi (7,12). Hameed ve arkadaşlarının çalışmasında (9), GİS semptomları hastaların %54'ünde tespit edildi ve %47'sinde sağ iliak fossa mezenterik enflamasyon ve abdominal USG'de lenfadenopati özellikleri gösterildi. Mevcut çalışmada dört hastada mezenterik lenfadenopati (%10) vardı. Bu lenfadenitin direkt virüs invazyonu veya sekonder reaktif hiperplazi olabileceği düşünülmektedir (13). Başka bir çalışmada ise muayene bulguları apandisit taklit eden sekiz hastada yapılan USG'de nonspesifik enflamasyon saptandı ve tamamı BT'de normal olarak rapor edildi (14). Mevcut çalışmada üç apandisit vakası vardı ve ameliyat edildi. MIS-C'de görülen GİS semptomlarının vaskülitte sekonder iskemiye bağlı olabileceği

bildirilmiştir (15). Hameed ve arkadaşlarının (9) çalışmasında, iki çocukta dalak enfarktüsü vardı. Ayrıca muhtemelen sistemik enflamasyon, hipoalbuminemi, serozit, aşırı sıvı yüklenmesi ve/veya kalp yetmezliğine bağlı serbest sıvı, safra kesesi duvarı kalınlaşması ve perikolesistik ve periportal ödem görüldü. Bu çalışmada iki hastada batında serbest sıvı vardı (%5).

Hipotansiyon, taşikardi ve uzamış kapiller geri dolum süresi şok belirtileri olarak tanımlanır. Lima-Setta ve arkadaşlarının çalışmasında (11) hastaların %59'unda taşikardi (%43), hipotansiyon (%30) ve uzamış kapiller geri dolum süresi (%29) olmak üzere başlıca şok semptomları vardı. Mevcut çalışmada dokuz hastada şok (%22.5), hipotansiyon (%22.5), taşikardi (%35), uzamış kapiller geri dolum süresi (%12.5) mevcuttu. Ortalama trombosit sayısı ($p=0.004$) ve albumin değerleri ($p=0.048$) şok bulgusu olan grupta olmayan gruba göre daha düşüktü. Trombositopeni ve hipoalbuminemi olan MIS-C hastalarında şok açısından dikkatli olunmalıdır. Torres ve arkadaşlarının (8) çalışmasında, şiddetli MIS-C grubunda daha düşük hemoglobin ve albumin seviyeleri, düşük trombosit sayıları ve daha yüksek D-dimer düzeyi vardı. Şiddetli ve şiddetli olmayan MIS-C hastalarını karşılaştıran başka bir çalışmada trombosit değerlerinde fark gösterilmedi (16).

Kawasaki hastalığı, bebeklerde daha sık görülen ve koroner arterleri tercih eden akut orta çaplı damar vaskülitidir; çocukluk çağı edinilmiş kalp hastalıklarının en yaygın nedenidir. KD'yi tanımlayan özellikler arasında ateş, döküntü, servikal lenf nodu büyümesi ve oküler ve oral mukozal değişiklikler ile karaciğer, akciğer, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve eklemler gibi diğer organların tutulumu yer alır (17).

Literatürde KD benzeri MIS-C'li hastaların KD'ye benzer şekilde beş yaşından küçük olabileceği bildirilse de bu çalışmada KD benzeri MIS-C'li olan ve KD benzeri olmayan MIS-C'li hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (17,18). KD benzeri MIS-C vakalarının ortalama yaşı 8.5 idi. Literatürde KD kriterlerini karşılayan MIS-C hastalarının oranı %22 ile %64 arasında bildirilmiştir (6,15,19). Mevcut çalışmada 21 hastada klinik KD belirtileri vardı (%52.5). Amerikan Kalp Derneği'nin (17) KD kriterlerine göre 11 (%27.5)'i komplet, 10 (%25)'u inkomplet olarak değerlendirildi. KD benzeri MIS-C'li 21 hastanın sadece üçünde koroner dilatasyon vardı (%14.2). Miyokarditli dört hastadan üçünde KD belirtileri vardı.

Hipotansiyon, taşikardi ve uzamış kapiller geri dolum süresi KD benzeri MIS-C'li hastalarda KD benzeri olmayan MIS-C'li hastalara göre daha yüksekti. Bu, KD benzeri MIS-C hastalarında şok semptomlarının daha yaygın olduğu ve daha şiddetli seyredebileceği anlamına gelir.

KD benzeri MIS-C'de olduğu gibi KD'de de enflamasyon belirteçleri yüksektir, KD'de en çok trombositoz gözlenirken, KD benzeri MIS-C'de trombositopeni sık görülür (20). Bu çalışmada trombositopenili hasta sayısı KD benzeri MIS-C olan ve

KD benzeri olmayan MIS-C'li olan hastalar arasında benzerdi. Bu gruplar arasında laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında sadece INR uzunluğu ve yüksek ferritin değeri istatistiksel olarak anlamlıydı. KD benzeri MIS-C hastalarında şok bulguları daha yaygın olduğundan, daha yüksek ferritin ve INR seviyeleri kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada 16 hastada kardiyak tutulum vardı (%40). Dört hastada (%25) endokardit, dört hastada (%25) miyokardit, bir hastada (%6.3) perikardiyal efüzyon ve yedi hastada (%43.7) koroner dilatasyon vardı. Kardiyak tutulum olanların yaş ortalaması 9.91 ± 4.44 , kardiyak tutulum olmayanların yaş ortalaması 7.09 ± 3.75 idi ($p = 0.038$). Kardiyak tutulum oranı yaşla birlikte artış gösterir. Kardiyak tutulum Torres ve arkadaşlarının (8) çalışmasında %44.4, Felstein ve arkadaşlarının çalışmasında ise %80 bildirildi (6).

Kardiyak tutulumu olan ve olmayanlar klinik ve laboratuvar değerlerine göre karşılaştırıldı. Kardiyak tutulum olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, kardiyak tutulum olanlarda KD özellikleri (çilek dil, dudakta çatlama, konjonktivit, döküntü) ve hipotansiyon ve taşikardi gibi şok bulguları sık görülmedi. Yani KD ve şok bulgularının olmadığı durumlarda dahi ekokardiyografi bakılması önerilir.

Kardiyak tutulumu olanlarda oksijen satürasyonu ve lenfosit sayısı daha düşük, üre ve kreatinin düzeyleri daha yüksekti. Lenfopenisi olan hastalar kardiyak tutulum açısından değerlendirilmelidir. Bu grupta yatış süreleri de daha uzundu.

Serimizdeki hastaların çoğu IVIG (%95) ve steroid (%97.5) tedavisi aldı. İlk IVIG dozundan sonra, bir hasta dışında tüm çocukların ateşi düştü; bir hastada ikinci bir IVIG dozu gerekti. Feldstein ve arkadaşları (6) IVIG ve steroid kullanım oranını %48, Toubiana ve arkadaşları (15) IVIG kullanımını %77, steroid kullanım oranını ise %49 olarak bildirdi. Kaushik ve arkadaşları (21) çalışmalarında IVIG kullanım oranını %54, steroid oranını %51, Anakinra oranını %12 ve inotrop kullanım oranını %51 olarak bildirdi.

Sonuç

Sonuç olarak hiperenflamatuvar olay olarak tanımlanan MIS-C hastalarında beklendiği üzere akut faz reaktanları düzeyi yüksek bulundu. En çok etkilenen sistem GİS idi. Bu hastalarda yaşla birlikte kardiyak tutulum artarken, düşük lenfosit düzeyleri gözlemlendi. KD kliniği ile başvuran hastalarda kardiyak tutulum yüksek oranda değildi. KD benzeri MIS-C hastalarında şok bulguları daha yaygındı. MIS-C hastalarında trombositopeni, hipoalbuminemi, hiperferritinemi ve yüksek INR açısından dikkatli olunmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: B.30.2.ODM.0.20.08/180, Tarih: 26.03.2021).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EAÖ, EHE; Tasarım - EAÖ; Denetleme - EAÖ, EHE; Kaynaklar - EAÖ; Veri toplanması ve/veya işleme - EAÖ; Analiz ve/veya yorum - EAÖ; Literatur taraması - EAÖ, EHE; Yazıyı yazan - EAÖ, EHE; Eleştirel inceleme - EHE.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020;10(6):537-40. [CrossRef]
2. CDC. Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
3. WHO. World Health Organization Scientific Brief: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents with COVID-19. 2020 Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
4. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: A retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5(5):323-31. [CrossRef]
5. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607-8. [CrossRef]
6. 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.
7. 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. [CrossRef]
8. 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. [CrossRef]
9. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of imaging findings at chest radiography, US, CT, and MRI in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Radiology* 2021;298(1):E1-E10. [CrossRef]
10. Umezawa T, Saji T, Matsuo N, Odagiri K. Chest x-ray findings in the acute phase of Kawasaki disease. *Pediatr Radiol* 1989;20(1-2):48-51. [CrossRef]
11. Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EADN, Jacques ML, Zeitel RS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: A multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)* 2020;97(3):354-61. [CrossRef]
12. 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. [CrossRef]

13. Sivit CJ, Newman KD, Chandra RS. Visualization of enlarged mesenteric lymph nodes at US examination. Clinical significance. *Pediatr Radiol* 1993;23(6):471-5. [\[CrossRef\]](#)
14. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: An observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(7):e19-e20. [\[CrossRef\]](#)
15. 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. [\[CrossRef\]](#)
16. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(7):4358-69. [\[CrossRef\]](#)
17. 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-e999. [\[CrossRef\]](#)
18. Shackelford PG, Strauss AW. Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324(23):1664-6. [\[CrossRef\]](#)
19. 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. [\[CrossRef\]](#)
20. Shulman ST. Pediatric coronavirus disease-2019-associated multisystem inflammatory syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9(3):285-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): A multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24-9. [\[CrossRef\]](#)