





# Multisystemic inflammatory syndrome in children; evaluation of the relationship between inflammatory markers and prognosis

 Kadir Ulu,<sup>1</sup>  Şengül Çağlayan,<sup>1</sup>  Taliha Öner,<sup>2</sup>  Betül Sözeri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Rheumatology, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Department of Pediatric Cardiology, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

## ABSTRACT

**Objective:** The study aimed to determine the role of inflammatory parameters, such as the neutrophil/lymphocyte (NLR) and C-reactive protein (CRP)/albumin ratios, systemic immune inflammation (SII), and systemic inflammatory response indices (SIRI), in determining the severity of the disease, their effect on disease management, and their value in predicting prognosis in children diagnosed with multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C).

**Material and Methods:** The study included 192 MIS-C patients followed up at a single center. Patients requiring intensive care follow-up and inotropic drug treatment were categorized as severe clinical cases, while others were categorized as mild clinical cases. In addition to the patient's clinical and laboratory characteristics, SII, SIRI, NLR, and CRP/albumin ratios were calculated.

**Results:** The severe clinical group consisted of 61 patients, while the mild clinical group consisted of 131 patients. Cardiovascular and central nervous system findings were more common in the severe clinical group, whereas there was no difference between the groups in terms of gastrointestinal and musculoskeletal system findings. Platelet, hemoglobin, absolute lymphocyte, and monocyte counts were higher in the mild clinical group, while ferritin, D-dimer levels, and NLR and CRP/albumin ratios were higher in the severe clinical group. SII and SIRI values were similar in both groups. NLR (55% sensitivity and 80% specificity) and CRP/albumin (54% sensitivity, 80.2% specificity) ratios showed low sensitivity and high specificity in predicting severe clinic.

**Conclusion:** The study revealed that high inflammatory markers and NLR and CRP/albumin ratios may have value in predicting disease severity in patients diagnosed with MIS-C. SII and SIRI values, which are known to be elevated in inflammatory conditions, were found to have low discriminatory power in severe clinical prediction in MIS-C patients.

**Keywords:** CRP/albumin; hyperinflammation; MIS-C; SII; SIRI.

**Cite this article as:** Ulu K, Çağlayan Ş, Öner T, Sözeri B. Multisystemic inflammatory syndrome in children; evaluation of the relationship between inflammatory markers and prognosis. *Jour Umraniye Pediatr* 2023;3(2):65–71.

## ORCID ID

K.U.: 0000-0002-8197-6077; Ş.Ç.: 0000-0003-3014-5692; T.Ö.: 0000-0002-3581-8510; B.S.: 0000-0002-5079-5644

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Received (Başvuru):** 13.06.2023 **Revised (Revizyon):** 22.06.2023 **Accepted (Kabul):** 12.07.2023 **Online (Online yayınlanma):** 15.08.2023

**Correspondence (İletişim):** Dr. Betül Sözeri. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

**Phone (Tel):** +90 216 632 18 18 **e-mail (e-posta):** drbetulsözeri@gmail.com

© Copyright 2023 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at [www.umraniyepediatri.com](http://www.umraniyepediatri.com)

# Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C); inflamatuvar belirteçlerin prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanıılı çocuklarda nötrofil/lenfosit (NLO) ve C-reaktif protein (CRP)/albümin oranları, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) gibi inflamatuvar parametrelerin hastalığın şiddetini belirlemedeki rolünün, hastalık yönetimine etkisinin ve prognozu öngörmedeki değerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tanıılı çocuklarda nötrofil/lenfosit (NLO) ve C-reaktif protein (CRP)/albümin oranları, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) gibi inflamatuvar parametrelerin hastalığın şiddetini belirlemedeki rolünün, hastalık yönetimine etkisinin ve prognozu öngörmedeki değerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Bulgular:** Altmış bir hasta ağır klinik grubuna, 131 hasta ise hafif klinik grubuna dahil edildi. Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi bulguları ağır klinik izlenen grupta daha fazla görülürken gastrointestinal ve kas iskelet sistemi bulguları bakımından gruplar arasında fark yoktu. Trombosit, hemoglobin, mutlak lenfosit ve monosit sayıları hafif klinik grubunda, ferritin, D-dimer seviyeleri ile NLO ve CRP/albümin oranları ise ağır klinik grubunda yüksekti. SII ve SIRI değerleri her iki grupta benzerdi. NLO (%54 duyarlılık, %80,2 özgüllük) ve CRP/albümin (%55 duyarlılık, %80 özgüllük) oranları ağır kliniği öngörmede düşük duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahipti.

**Tartışma:** Bu çalışma ile inflamatuvar belirteçlerin MIS-C tanıılı olgularda yüksek olduğunu, NLO ve CRP/albümin değerlerinin hastalık şiddetini öngörmede değerli olabileceği ortaya konuldu. İnflamasyon durumlarında yükseldiği bilinen SII ve SIRI değerlerinin MIS-C hastalarında ağır kliniği öngörmede ayırt edici gücü düşük bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Multisistemik inflamatuvar sendrom; sistemik immün inflamasyon indeksi; sistemik inflamatuvar yanıt indeksi; C-reaktif protein/albümin oranı; hiperinflamasyon.

## GİRİŞ

Ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV2) enfeksiyonunun neden olduğu koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk kez Çin'de tanımlandıktan sonra milyonlarca insanı etkileyen dünya çapında bir pandemiye dönüştü. Çocuk yaş grubundaki hastaların çoğunluğunda COVID-19'un hafif belirtilerle geçirildiği bilinmektedir (1). Ancak çocuklarda COVID-19 sonrası nadir ama ciddi bir hiperinflamatuvar durum tanımlandı. Kardiyak, gastrointestinal, renal, mukokütanöz, nörolojik ve hematolojik bozukluklar gibi çoklu organ tutulumu izlenebilen durum, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak isimlendirildi (2). Kawasaki hastalığı benzeri bulgular, makrofaj aktivasyon sendromu ve kardiyojenik şok gibi ciddi hiperinflamasyon bulguları MIS-C tanıılı hastalarda birlikte görülebilmektedir (3). MIS-C'nin altında yatan kesin mekanizmalar net olarak belirlenememiştir. Elde edilen kanıtlar düzensiz immün yanıtların patogeneizde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Postenfeksiyöz süreçte ortaya çıkan interlökin (IL)-1, IL-6, IL-18, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin ve anormal bağışık yanıtın sistemik inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir. MIS-C tedavisinde hedef sistemik inflamasyonu azaltmak ve organ fonksiyonunu eski haline getirmektir (4).

Son yıllarda birçok hastalıkta şiddetin belirlenmesi, inflamasyon derecesinin değerlendirilmesi ve prognozu öngörmede invaziv olmayan inflamatuvar biyobelirteçler geliştirildi. Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik immün inf-

lamasyon indeksi (SII) çeşitli hastalık durumlarında sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için kullanılan kantitatif ölçeklerdir. SIRI ve SII mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, mutlak monosit sayıları ve trombosit sayısı dahil olmak üzere periferik kan parametreleri kullanılarak hesaplanır. Periferik kan hücreleri bileşimindeki değişiklikler, çeşitli hastalıklarda inflamatuvar yanıtların göstergeleri olarak bilinir. Nötrofil/lenfosit oranının (NLO), lenfosit/monosit oranının (LMO) ve platelet/lenfosit oranının (PLO) çeşitli hastalıklarda prognozu öngörmedeki önemleri bildirildi. Ayrıca, SIRI, SII ve C-reaktif protein (CRP)/albümin oranı gibi belirteçlerin hastalık şiddeti ve inflamasyonun derecesi ile ilişkileri birçok durumda incelendi (5–7). Bildiğimiz kadarıyla MIS-C bağlamında, birkaç çalışma SIRI ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırdı. Ayrıca, SIRI'nın C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 gibi diğer sistemik inflamasyon belirteçleri ile korele olduğu gösterildi. Yükselmiş CRP ve IL-6 seviyeleri, MIS-C hastalarında sıklıkla gözlenir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (8). SIRI ve bu belirteçler arasındaki pozitif korelasyon, MIS-C'de sistemik inflamasyonun rolünü daha da destekler.

Çocuklarda MIS-C, NLO ve CRP/albümin oranları, SIRI ve SII arasındaki ilişkinin belirlenmesi, izlemde ağır olguların erken tanımlanması ve risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir. Ek olarak düzensiz immün yanıtı hedefleyen immünomodülatör tedaviler, hasta sonuçlarını optimize etmek için inflamasyon belirteç değerlerine göre düzenlenebilir. Bu çalışmada MIS-C hastalarında inflamatuvar belirteçlerin hastalığın şiddetini belirlemedeki rolünün, tedavi seçimlerine etkisinin ve prognozu öngörmedeki değerinin belirlenmesi amaçlandı.

Tablo 1. Multisistemik inflamatuvar sendrom tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hafif klinik (n=131)		Ağır klinik (n=61)		Toplam (n=192)		p
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet (kadın/erkek)	54/77		23/38		77/115		0,382
Yaş, yıl, median (min–maks)	6,1 (1 ay–20,6)		9,2 (1 ay–17,8)		6,8 (1 ay–20,6)		0,095
Ateş süresi, gün, median (min–maks)	4 (1–21)		5 (1–60)		4 (1–60)		<b>0,019</b>
Hastanede yatış süresi, gün, median (min–maks)	7 (1–60)		16 (3–80)		8 (1–80)		<b>0,000</b>
Gastrointestinal sistem tutulumu	69	52,6	33	54	102	53,1	0,489
Karın ağrısı	57	82,6	23	69,7	80	78,4	0,274
Bulantı kusma	36	52,1	20	60,6	56	54,9	0,278
İshal	43	62,3	20	60,6	63	61,7	0,566
Kawasaki benzeri klinik	52	39,7	30	49,1	82	42,7	0,140
Döküntü	49	37,4	34	55,7	83	43,2	<b>0,013</b>
Konjunktivit	39	29,7	26	42,6	65	33,8	0,057
Lenfadenopati	47	35,8	12	19,6	59	30,7	<b>0,016</b>
Mukozal değişiklik	28	21,3	11	18	39	20,3	0,371
Periferik ekstremitte değişikliği	11	8,3	3	4,9	14	7,3	0,295
Öksürük	14	10,7	14	22,9	28	14,5	<b>0,045</b>
Nefes darlığı	0	0	10	16,3	10	5,2	<b>0,000</b>
Artralji	17	12,9	4	6,5	21	10,9	0,139
Miyalji	11	8,3	4	6,5	15	7,8	0,451
Hepatomegali	13	9,9	10	16,4	23	12	0,148
Splenomegali	5	3,8	9	14,7	14	7,3	<b>0,010</b>
Hipotansiyon	2	1,5	36	59	38	19,8	<b>0,000</b>
Taşikardi	2	1,5	20	32,7	22	11,4	<b>0,000</b>
Bradikardi	0	0	10	16,3	10	5,2	<b>0,000</b>
Baş ağrısı	4	3	7	11,4	11	5,7	<b>0,026</b>
Bilinç bulanıklığı	2	1,5	7	11,4	9	4,6	<b>0,005</b>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümünde 1 Nisan 2020–1 Ocak 2023 tarihleri arasında MIS-C tanılı 195 hasta incelendi. Üç hasta başka bir hastaneden sevk ve veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. MIS-C tanılı hastalara CDC ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen kriterlere göre tanı konuldu (9, 10) Makrofaj aktivasyon sendromu tanısı, klinik semptomlar, kemik iliği aspirasyon sonuçları, sitopeni veya trombosit sayısında ani düşüş, koagülopati, karaciğer fonksiyon bozukluğu kombinasyonuna ve Ravelli ve ark. (11) tarafından önerilen kılavuzlara göre konuldu. Hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, klinik özellikleri, başvuru anındaki laboratuvar özellikleri ve yatış bilgileri standardize edilmiş bir form kullanılarak kaydedildi.

SII, “trombosit sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı” olarak ve SIRI, “nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı” olarak, ayrıca nötrofil/lenfosit ve CRP/albumin oranları önceki çalışma-

larda bildirildiği gibi hesaplandı (7, 12, 13) Bu hücre değerleri için laboratuvarımızdan alınan veriler doğrultusunda normal aralıklar şu şekildedir: beyaz kan hücresi  $4-10 \times 10^9/L$ ; mutlak nötrofil sayısı  $2-7 \times 10^9/L$ ; mutlak lenfosit sayısı  $0,8-4 \times 10^9/L$ ; mutlak monosit sayısı  $0,12-1,2 \times 10^9/L$  ve trombosit  $100,0-400,0 \times 10^9/L$ . Hipotansiyon, taşikardi, şok, makrofaj aktivasyon sendromu, nörolojik bulgular gibi nedenlerle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar veya inotropik tedavi gerektiren hastalar ağır klinik grubunda değerlendirildi. Yoğun bakım ihtiyacı ve inotropik tedavi gereksinimi olmayan hastalar hafif klinik grubuna dahil edildi. MIS-C tanılı ağır ve hafif klinik grubundaki olgular arasında demografik özellikler, ateş süresi, yatış süresi, klinik bulgular, laboratuvar değerleri, SII, SIRI, NLO, CRP/albumin oranları karşılaştırıldı. Çalışma Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine göre yürütüldü. Çocukların yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Tablo 2. Multisistemik inflamatuvar sendrom tanılı hastaların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Hafif klinik (n=131)	Ağır klinik (n=61)	Toplam (n=192)	p
Lökosit, 10 <sup>9</sup> /L	10,6 (2,7–46,1)	9,4 (1,3–64)	10,4 (1,3–64)	0,298
Nötrofil, 10 <sup>9</sup> /L	7,4 (0,8–39,9)	7,1 (0,3–46,3)	7,3 (0,3–46,3)	0,101
Lenfosit, 10 <sup>9</sup> /L	1,7 (0,5–11,2)	0,9 (0,2–16,2)	1,6 (0,2–16,2)	<b>0,000</b>
Monosit, 10 <sup>9</sup> /L	0,6 (0,1–2,7)	0,3 (0,1–4,5)	0,5 (0,1–4,5)	<b>0,000</b>
Hemoglobin, g/dL	11,8 (8–16)	10,7 (3–16)	11,5 (3–16)	<b>0,000</b>
Trombosit, 10 <sup>9</sup> /L	265,5 (97–103,4)	190 (50–852)	235 (50–103,4)	<b>0,000</b>
CRP, mg/dL	9,9 (0,1–35,4)	13,7 (0,1–38,2)	10,5 (0,1–38,2)	<b>0,023</b>
Ferritin, ng/mL	217 (25–13205)	732 (68–22948)	323 (25–22948)	<b>0,000</b>
D-dimer, ng/mL	2020 (200–9890)	4205 (640–9036)	2630 (200–9890)	<b>0,000</b>
pro-BNP, pg/mL	200 (10–11358)	1751 (39–35000)	367 (10–35000)	<b>0,000</b>
AST, U/L	29 (9–424)	48 (14–3220)	33 (9–3220)	<b>0,001</b>
ALT, U/L	19 (5–183)	34 (7–2866)	23 (5–2866)	<b>0,002</b>
LDH, U/L	310 (166–2285)	352 (170–3046)	326 (166–3046)	<b>0,000</b>
Kan üre azotu, mg/dL	19 (3–52)	25,1 (10–112)	20 (3–112)	<b>0,000</b>
Kreatinin, mg/dL	0,4 (0,2–1,7)	0,5 (0,2–1,5)	0,4 (0,2–1,7)	<b>0,002</b>
NLO	3,9 (0,1–24,8)	6,8 (0,1–86,2)	4,4 (0,1–86,2)	<b>0,000</b>
SII	974 (31–7662)	1156 (4–17336)	1041 (4–17336)	0,128
SIRI	2,6 (0,4–22,2)	2,2 (0–28,7)	2,4 (0–28,7)	0,397
CRP/albumin	2,6 (0,03–14,2)	4,8 (0,02–13)	2,8 (0,02–14,2)	<b>0,001</b>

Veriler median (minimum–maksimum) değerleri yansıtmaktadır. CRP: C-reaktif protein; BNP: Brain natriüretik peptid; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; LDH: Laktat dehidrogenaz; NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; SII: Serum immün inflamasyon indeksi; SIRI: Serum inflamatuvar yanıt indeksi.

### İstatistiksel Analiz

Analizler, IBM SPSS sürüm 26.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standart sapma (SD) veya ortanca (minimum–maksimum) ve yüzdeler olarak bildirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar, uygun şekilde Fisher' Exact veya ki-kare testleri ile yapıldı. Gruplar arasındaki sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U, One-Way Anova, Kruskal-Wallis testlerinden uygun olanı kullanıldı. Ağır hastalık için NLO, CRP/albumin, SII ve SIRI'nın genel ayırt edici yeteneğini test etmek için ROC eğrisi analizleri kullanıldı. Youden indeksi, Sensitivite+spesifite-1 olarak hesaplandı. Analiz edilen ölçümler için, 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

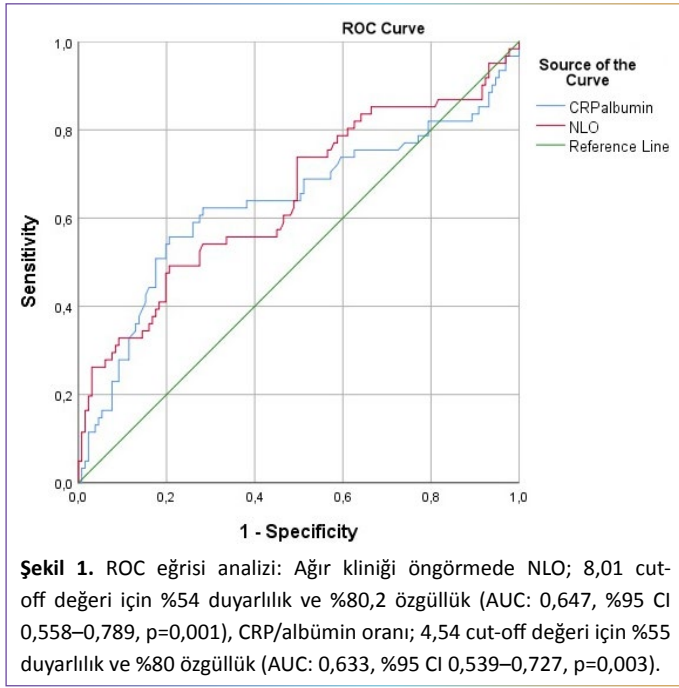
### BULGULAR

Çalışmaya 77'si (%40,1) kız olmak üzere 192 MIS-C tanılı hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 6,8 (1 ay–20,6) yıl idi. Altmış bir (%31,7) hastada ağır klinik izlenirken, 131 (%68,3) olgu hafif klinik bulgularla takip edildi. Hafif ve ağır klinik bulgular izlenen gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu (p=0,095, p=0,395). Gastrointestinal semptomlar, kas iskelet sistemi bulguları, Kawasaki hastalığı benzeri özellikler açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi. Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi bulguları ağır klinik izlenen grupta daha

fazla gözlendi. Her iki grubun klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Makrofaj aktivasyon sendromu hafif klinik izlenen grupta 12 (%21,4) olguda gözlenirken, diğer grupta 44 (%78,6) hastada saptandı (p=0,000). Hafif klinik belirlenenlerin ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu ortancası %70 (54–83) iken, ağır klinik izlenenlerde bu oran %66 (30–83) olarak saptandı (p=0,001). Ekokardiyografide, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü, kapak patolojileri, perikardiyal efüzyon ve koroner vasküler tutulum gibi anormallikler ağır klinik gruba dahil edilen 45 (%63,4) olguda saptanırken, diğer grupta 26 (%36,6) olguda mevcuttu (p=0,001).

Lökosit ve mutlak nötrofil sayısı açısından gruplar arasında fark yoktu. Trombosit, hemoglobin, mutlak lenfosit ve monosit sayıları ağır klinik grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,000). İnflamatuvar belirteçler açısından değerlendirildiğinde, SII nispeten ağır klinik grubunda yüksek olsa da SIRI ile birlikte her iki grup için istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (p=0,128, p=0,397). NLO ve CRP/albumin oranları ağır klinik grubunda anlamlı olarak yüksekti (p=0,000, p=0,001). Grupların laboratuvar bulguları ve inflamatuvar belirteç değerleri Tablo 2'de sunuldu.

Tam kan sayımı parametrelerinin oranlanmasından elde edilen SII ve SIRI belirteçlerinin yapılan ROC eğrisi analizlerinde ağır kliniği ayırt etme potansiyeline sahip olmadıkları saptandı (sı-



rasıyla AUC: 0,521 %95 CI 0,426–0,615, p=0,644; AUC: 0,477 %95 CI 0,382–0,572, p=0,611). CRP/albumin oranı 4,54 ve üstü değerlerde ağır kliniği öngörmde %55 duyarlı, %80 özgül bulundu (AUC: 0,633, %95 CI 0,539–0,727, p=0,003). NLO belirteci 8,01 ve üstü değerlerde ağır kliniği öngörmde %54 duyarlı, %80,2 özgül bulundu (AUC: 0,647, %95 CI 0,558–0,789, p=0,001). NLO ve CRP/albumin oranlarının ağır kliniği öngörmde elde edilen ROC eğrisi Şekil 1'de gösterildi.

Hafif klinik ile seyreden gruba dahil edilenler arasında 103'ü (%78,6) glukokortikoid tedavisi, 78'i (%59,5) intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi alırken, ağır klinik grubunda 60 (%98,4) hasta IVIG, 60 (%98,4) hasta ise glukokortikoid tedavisi aldı. Hastanede yatış ve ayaktan takip süreleri boyunca ağır klinik grubunda glukokortikoid maruziyet süresi ortanca 32 (0–77) gün olarak belirlenirken, hafif klinik grubunda bu değer 16 (0–32) gün olarak bulundu (p=0,000). Anti IL-1 (anakinra) tedavisi ihtiyacı bakımından ağır hastalık grubunda 35 (%57,4), diğer grupta ise 7 (%5,3) hasta belirlendi.

## TARTIŞMA

Çocuklarda MIS-C hiperinflamasyonla seyreden hayatı tehdit eden ağır klinik bulguların izlenebileceği ciddi bir hastalıktır. Bu çalışmada nispeten büyük bir kohortta MIS-C'nin klinik özelliklerinin ve seyrinin inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi değerlendirildi. MIS-C tanılı 192 hastanın %31,7'sinde ağır klinik bulgular gözlemlendi. NLO ve CRP/albumin oranları bağımsız olarak ağır kliniği öngörmde diğer belirteçlere göre daha spesifik bulundu. İnflamasyon durumlarında yükseldiği bilinen SII ve SIRI değerlerinin MIS-C hastalarında ağır kliniği öngörmde ayırt edici gücü düşük bulundu.

2021 yılında merkezimizde yapılan 67 hastanın değerlendirildiği çalışmada olguların %31,3'ünde yoğun bakım yatışı, %21'inde vazodilatör ilaç gereksinimi saptanırken, NLO 5,3 bulundu (14).

Mevcut kohortta NLO toplamda 4,4, ağır klinik ile takip edilen olgularda ise 6,8 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan 99 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada olguların %56,6'sı çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Yoğun bakımda takip edilen olgularda daha düşük lenfosit ve trombosit, daha yüksek CRP, troponin, IL-6 ve pro-BNP değerleri tespit edilmiş olup, kardiyak tutulum olguların %54,5'inde, hipotansiyon ise %50,5'inde bildirildi (15). Bu çalışmada ise yoğun bakım yatışı ve inotropik ilaç ihtiyacı olan ağır klinik ile takip edilen hastaların oranı %31,7'dir. Yüksek inflamatuvar belirteçlere sahip olgularda MIS-C'nin daha şiddetli seyrettiği görülmektedir. Bu hastalarda yoğun bakım ihtiyacı ve kardiyak tutulum açısından klinisyenler daha dikkatli olmalıdır.

Literatürde yapılan sistematik çalışmalarda MIS-C ve COVID-19 hastalıklarında sistemik inflamasyonun arttığı CRP, D-dimer, ferritin, pro-BNP ve troponin değerlerindeki artış, albumin ve lenfosit seviyelerindeki düşüş bildirildi (16). Bu çalışma inflamatuvar durumlarda NLO ve CRP/albumin oranlarının inflamasyonda artabileceğini göstermektedir. Bu değerlerle ilgili artışlar bizim kohortumuzda da benzerdir. Ayrıca bizim kohortumuzda CRP, D-dimer, ferritin, pro-BNP değerlerinin ağır klinik grubunda daha fazla arttığı gözlemlendi. Benzer şekilde NLO ve CRP/albumin oranlarının da ağır klinikte daha yüksek bulunması hastalığın şiddeti ile alakalı fikir vericidir. Daha yoğun tedavi ve uzun süre takip gerektiren olguların başvuru esnasında öngörülebilmesi klinisyenler açısından uyarıcı olacak ve hastalığın sonuçlarını iyileştirebilecektir. İnflamatuvar belirteçlerin kullanılabilirliğini doğrulamak ve terapötik müdahalelere rehberlik etmedeki potansiyel rolünü keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sönmez ve ark. (17) tarafından yapılan bir küme analiz çalışmasında, MIS-C tanılı olup makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) özellikleri gösteren ve sol ventrikül disfonksiyonu izlenen hasta gruplarında yatış süresi sırasıyla 11 ve 12 gün ile daha uzun, yoğun bakım gereksinimi ise %58,8 ve %89,3 ile daha fazla bulundu. Aynı çalışmada MAS ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi ciddi klinik bulgular izlenen hastalarda CRP, ferritin, D-dimer, IL-6 değerleri daha yüksek bulunurken, pro-BNP seviyeleri sol ventrikül disfonksiyonu ve Kawasaki hastalığı benzeri bulgular sergileyen MIS-C olgularında daha yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda ağır klinik izlenen grupta olguların %63,4'ünde ekokardiyografik patoloji izlenmiş olup ejeksiyon fraksiyonu ortanca %66 ile daha düşük bulundu. İnflamatuvar parametrelerdeki ciddi artışlarda kalp tutulumu açısından dikkatli olunması ve sık aralıklarla kardiyak değerlendirme yapılması MIS-C'nin klinik sonuçlarını iyileştirmede önemli gözükmektedir.

SII ve SIRI indeksleri birçok hastalıkta inflamasyonu, prognozu ve hastalığın şiddetini göstermede faydalı bulundu (5, 13, 18, 19). Literatürde SII ve SIRI için bildirilen birden fazla cut-off değeri mevcuttur (20, 21). Kohortumuzda hem ağır hem de hafif klinik için elde edilen SII ve SIRI değerleri literatürde bildirilen bu cut-off değerlere kıyasla yüksek bulunarak MIS-C tanılı olgularda hem hafif hem de ağır klinik ile başvurularda hiperinflamatuvar duruma işaret etmektedir. Ancak tam kan sayımı parametrelerinin oranlanmasından elde edilen bu kantitatif ölçümlerin ağır kliniği öngörmdeki ayırt edici gücü düşük gözükmektedir.

Seringeç ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada romatolojik inflamatuvar durumlardan Takayasu arteritli (TA) olgular sağlam kontrollerle karşılaştırılıp, CRP/albumin oranı, NLO, PLO, LMO ve ortalama trombosit hacminin (MPV) aktif hastalığın remisyon belirteçleri ve CRP/albumin oranı, total albumin ve MPV'nin ise hastalık aktivitesinin belirteçleri olarak faydalı olabilecekleri bildirildi. Aynı çalışmada CRP/albumin oranı sağlıklı kontrollere (0,7'e karşı 13,2) ve remisyondaki TA'lı hastalara kıyasla (1,3'e karşı 11,2) aktif hastalarda daha yüksek bulundu. Aynı çalışmada CRP/albumin oranının 1,34 cut-off değeri ile TA tanısında %96,9 duyarlılıkta ve %96,9 özgüllükte olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda CRP/albumin oranı hafif klinik ile seyredenlerde 2,8, diğer grupta ise 4,8 ile yüksek inflamatuvar durumu yansıtmaktadır. Aynı zamanda kohortumuzda hem NLO hem de CRP/albumin oranlarında belirlenen cut-off değerlerle ağır kliniği düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük ile öngörme gücü belirlendi. Her ne kadar ağır klinik olarak değerlendirilen olgularda daha yüksek inflamatuvar belirteçler saptansa da ayırt edilmesi beklenen her iki grubun da hiperinflamatuvar durumda olması buradaki düşük duyarlılığı açıklamaktadır.

Çalışmanın retrospektif doğası ve veri toplama için tıbbi kayıtlara güvenilmesi dikkate alınması gereken önemli sınırlamalardır. Hastalığın nadirliği büyük MIS-C kohortu oluşturulmasını sınırlar ve bu da çalışmanın istatistiksel gücünü ve genellenebilirliğini kısıtlayan bir durumdur. Bununla birlikte, çalışmada nispeten fazla sayıda MIS-C hastası olması, klinik ve laboratuvar bulgulara ilişkin gerçek yaşam verileri çalışmanın gücüne katkıda bulunur. Retrospektif tasarımların sınırlamalarının üstesinden gelmek ve inflamatuvar parametrelerin hasta yönetimi üzerindeki etkisine ilişkin daha kapsamlı ve sağlam kanıtlar sağlamak için daha fazla araştırmaya ve prospektif çalışmalara ihtiyaç gözükmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız MIS-C olarak tanılandırılmış olgularda inflamatuvar belirteçlerin hasta yönetimindeki rolüne ışık tutmaktadır. İnflamatuvar belirteçlerin MIS-C tanılı olgularda yüksek olduğu, NLO ve CRP/albumin değerlerinin hastalık şiddetini öngörmeye değerli olabileceği ortaya konuldu. SII ve SIRI değerleri MIS-C tanılı olgularda yüksek, ancak ağır kliniği öngörmedeki gücü düşük bulundu. Ferritin, D-dimer, CRP değerlerinin yüksekliği, mutlak lenfosit ve trombosit değerlerinin düşüklüğü hastalığın şiddeti bakımından klinisyenlere rehberlik edebilir. Bu çalışma ile inflamatuvar belirteçler bağlamında MIS-C anlayışımızı geliştirmek, hastalık şiddetini ve ağır kliniği öngören cut-off değerleri belirlemek ve daha doğru ve zamanında teşhis ve uygun hasta yönetimi için daha ileri araştırma gerekliliğinin altı çizilmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan bu çalışma için onay alınmıştır (tarih: 20.06.2023, sayı: 232)

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazarlık Katkıları:** Fikir – BS; Tasarım – BS, KU; Denetleme – BT, TÖ; Malzemeler – KU, ŞÇ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – KU, ŞÇ; Analiz ve/veya Yorum – BS, ŞÇ, KU; Literatür Taraması – KU; Yazıyı Yazan – KU; Eleştirel İnceleme – BS, TÖ.

**Ethics Committee Approval:** The Ümraniye Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee granted approval for this study (date: 20.06.2023, number: 232).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the families of the patients who participated in this study.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Authorship Contributions:** Concept – BS; Design – BS, KU; Supervision – BT, TÖ; Materials – KU, ŞÇ; Data collection and/or processing – KU, ŞÇ; Analysis and/or interpretation – BS, ŞÇ, KU; Literature review – KU; Writing – KU; Critical review – BS, TÖ.

## KAYNAKLAR

- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Basiri 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:e13–e29.
- 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). Available at: [https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/call-info\\_051920.asp?deliveryName=USCDC\\_1052-DM28623](https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/call-info_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623). Accessed 19 May 2021.
- Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H, Kondamudi N, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. *J Emerg Med* 2022;62:28–37.
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al; CACTUS Study Team; Landegren N, Palma P, Brodin P. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183:968–81.e7.
- Yun S, Yi HJ, Lee DH, Sung JH. Systemic inflammation response index and systemic immune-inflammation index for predicting the prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105861.
- Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal* 2021;35:e23964.
- Seringeç Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Med Sci Monit* 2019;25:1401–9.
- Salman E, Çelikkbilek N, Aydoğan S, Özdem B, Gokay S, Kirca F, et al. Investigation of the relationship of systemic immune-inflammation index, C-Reactive protein and interleukin-6 with viral dynamics in patients with COVID-19. *Mikrobiyol Bul* 2021;55:539–52.
- CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) (2020). Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed May 14, 2020.
- CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescent temporally related to COVID-19 (2020). Available at: <https://www.who.int/news-room/comme ntari es/ detail/ multi system-infla mmato rysyndrome- in- child ren- and- adole scents- with- covid- 19>. Accessed May 15, 2020.

11. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:566–76.
12. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–99.
13. Huang W, Luo J, Wen J, Jiang M. The relationship between systemic immune inflammatory index and prognosis of patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis and systematic review. *Front Surg* 2022;9:898304.
14. Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, Ulu K, Coşkuner T, Pelin Akbay Ö, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multi-system inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. *Postgrad Med* 2021;133:994–1000.
15. Ekici Tekin Z, Sezer M, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Tekgöz N, et al. Multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda hastalık şiddetini etkileyen faktörler. *Pam Tıp Derg* 2022;15:595–602.
16. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;26:100527.
17. Sönmez HE, Çağlayan Ş, Otar Yener G, Başar EZ, Ulu K, Çakan M, et al. The multifaceted presentation of the multisystem inflammatory syndrome in children: Data from a cluster analysis. *J Clin Med* 2022;11:1742.
18. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:6261–72.
19. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules* 2020;25:5725.
20. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic inflammation response index as a prognostic marker in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of 38 cohorts. *Dose Response* 2021;19:15593258211064744.
21. Song Y, Guo W, Li Z, Guo D, Li Z, Li Y. Systemic immune-inflammation index is associated with hepatic steatosis: Evidence from NHANES 2015-2018. *Front Immunol* 2022;13:1058779.