

Gastrointestinal Features of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19 Infection in Selected Referral Hospitals in Iran

Fereshteh Rostami-Maskopae¹,
 Mohammad Reza Navaeifar²,
 Fatemeh Hosseinzadeh³,
 Mohsen Mohammadi⁴,
 Seyedeh Narjes Abootelebi⁵,
 Eslam Shorafa⁵,
 Behzad Haghighi Ask⁶,
 Ali Manafi Anari⁶,
 Mohammad Bagher Rahmati⁷,
 Azin Hajialibeig⁸,
 Maedeh Gooran⁹,
 Seydeh Mahsa Salehpour⁹,
 Mohammad Sadegh Rezai¹⁰

¹ PhD Candidate in Epidemiology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MA in Psychology, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Division of Intensive Care Unit, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Ali Asghar Children's Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

⁸ Pediatrician, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁹ Pediatric Resident, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

¹⁰ Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 21, 2022 ; Accepted February 25, 2023)

Abstract

Background and purpose: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) occurs after having COVID-19. The severity and outcomes of COVID-19 with gastrointestinal symptoms are higher. The aim of this study was to investigate gastrointestinal manifestations in MIS-C patients in selected referral hospitals in Iran to obtain comprehensive information about the treatment and prevention of MIS-C.

Materials and methods: In this cross-sectional study, all MIS-C patients <21 years in Dec 2019 to Oct 2021 were included. The patients were identified by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) checklist and data were analyzed applying t-test and Chi-square in STATA₁₁.

Results: There were 225 patients with a median age of 55 months (26-96 months), including 59.56% boys and all had fever on admission. At least one gastrointestinal symptom was seen in 200 patients and the most common symptoms were vomiting (60.9%) and abdominal pain (45.77%). Almost 60% of the patients had positive RT-PCR results. Among the patients with and without gastrointestinal symptoms 85.5% and 48% were admitted to intensive care unit (ICU), respectively. There were significant differences between the two groups in respiratory symptoms, ALT, AST, NT-pro BNP, ESR, and PLT ($P < 0.05$). All patients without gastrointestinal symptoms were discharged but nine patients in the group with gastrointestinal symptoms deceased.

Conclusion: According to the current study, gastrointestinal symptoms are common in MIS-C patients and are associated with higher rates of death and intensive care unit admission. Therefore, in providing services to COVID-19 patients, all typical and atypical signs and symptoms should be considered to prevent unnecessary interventions.

Keywords: gastrointestinal, MIS-C, COVID-19, Iran

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (219): 51-59 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezai - Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: drmsrezai@yahoo.com)

بررسی تظاهرات گوارشی بیماران مبتلا به سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان (MIS-C) به دنبال کووید-۱۹ در بیمارستان‌های آموزشی منتخب ایران

فرشته رستمی مسکوپایی^۱
 محمدرضا نوایی فر^۲
 فاطمه حسین زاده^۳
 محسن محمدی^۴
 سیده نرجس ابوطالبی^۵
 اسلام شرفا^۵
 بهزاد حقیقی آسکی^۶
 علی منافی اناری^۶
 محمدباقر رحمتی^۷
 آذین حاجی علی بیگ^۸
 مائده گوران^۹
 سیده مهسا صالح پور^۹
 محمداصادق رضایی^{۱۰}

چکیده

سابقه و هدف: سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان (MIS-C) پس از مواجهه با کووید-۱۹ رخ می‌دهد. شدت بیماری و پیامد مبتلایان کووید-۱۹ با علائم گوارشی بیش‌تر است. لذا مطالعه حاضر، با هدف بررسی تظاهرات گوارشی بیماران MIS-C در بیمارستان‌های منتخب آموزشی ایران انجام پذیرفت تا بتوان گامی موثر در پیشگیری و درمان بیماری برداشته شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی-تحلیلی، تمام بیماران MIS-C زیر ۲۱ سال از دی ۱۳۹۸ تا مهر ۱۴۰۰ وارد مطالعه شدند. بیماران بستری براساس چک لیست مرکز کنترل بیماری‌ها شناسایی و اطلاعات بیماران با آزمون t-test و Chi2 در STATA₁₁ مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: تعداد کل بیماران ۲۲۵ نفر با میانگین سنی ۵۵ ماه (۹۶-۲۶) بود. ۵۹/۵۶ درصد بیماران پسر و تمامی بیماران در زمان پذیرش تب داشتند. ۲۰۰ نفر حداقل دارای یک علائم گوارشی که شایع‌ترین علائم استفراغ (۶۰/۹ درصد) و درد شکم (۴۵/۷۷ درصد) بود. حدود ۶۰ درصد بیماران RT-PCR مثبت داشتند. ۸۵/۵ درصد بیماران با علائم و ۴۸ درصد بدون علائم گوارشی به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند. دو گروه از نظر علائم تنفسی، ALT، AST، BNP، ESR، و PLT اختلاف معنی‌دار آماری داشتند ($P < ۰/۰۵$). تمامی بیماران بدون علائم گوارشی با بهبودی ترخیص و ۹ بیمار گروه دارای علائم گوارشی فوت نمودند.

استنتاج: نتایج مطالعه نشان داد علائم گوارشی در بیماران MIS-C شایع است و با پیامد بالاتر مرگ و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه همراه است، لذا در ارائه خدمات به بیماران کووید-۱۹ باید به تمامی علائم و نشانه‌های تیپیک و غیر تیپیک توجه شود تا از مداخلات غیر ضروری جلوگیری کرد.

واژه‌های کلیدی: گوارشی، سندرم التهابی چند سیستمی، کووید-۱۹، ایران

مقدمه

کووید-۱۹ از ابتدای ظهور با تنوعی از تظاهرات بالینی باعث ابتلا و مرگ در تمامی گروه‌های سنی شده است (۱،۲). در طی پاندمی کووید-۱۹ کودکانی با سندرم التهابی با ویژگی‌های بالینی شبیه به بیماری کازاکی

مؤلف مسئول: محمداصادق رضایی- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر E-mail: drmsrszaii@yahoo.com

۱. دانشجوی دکتری تخصصی پژوهشی اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳. کارشناس ارشد روانشناسی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۵. استادیار، گروه کودکان، بخش مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 ۶. استادیار، گروه کودکان، بیمارستان کودکان علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
 ۷. دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران
 ۸. متخصص کودکان، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۹. رزیدنت اطفال، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۱۰. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱۱/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۱۲/۶

گزارش شدند (۳-۵). از آنجا که این بیماری نوظهور است، از ابتدا نام‌های متعددی چون، Kawashocky، Hyperinflammatory shock، سندرم التهابی با درگیری چند عضو در کودکان^۱ (PIMS) و سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان^۲ (MIS-C)، برای بیماری در نظر گرفته شد (۶). سندرم التهابی چندسیستمی در کودکان (MIS-C)، بیماری چند سیستمی است که می‌تواند سیستم قلبی-عروقی، تنفسی، هماتولوژیک، پوستی-مخاطی، عصبی و ماسکولواسکلتال را درگیر کند (۸-۶). طبق آخرین اطلاعات در دسترس در ایالات متحده تا ۲۸ نوامبر ۲۰۲۲، تعداد کل مبتلایان MIS-C، ۹۱۳۹ نفر و تعداد فوت شده ۷۴ مورد بوده است (۹). ۷۵ درصد این بیماران نیاز به حمایت همودینامیک داشته که در صورت عدم درمان به هنگام یا درمان حمایتی مناسب، با مرگ و میر همراه بودند. این عارضه معمولاً ۲-۴ هفته بعد از مواجهه با عفونت کووید-۱۹ شروع می‌شود (۵، ۷، ۸، ۱۰-۱۲). پیش‌آگهی MIS-C مشخص نیست، چرا که بیماری نوپدید بوده و هنوز مطالعاتی که این بیماران را به مدت طولانی پیگیری کرده باشد، وجود ندارد. اکثر بیماران MIS-C در بخش‌های مراقبت ویژه بستری می‌شوند و تعداد کمی از این بیماران دچار پیامد مرگ می‌شوند (۸، ۱۳، ۱۴). در ابتدا بیماری کووید-۱۹ با درگیری ریوی خود را نشان داد اما مدت‌ها پس از شروع بیماری گزارش‌هایی از علائم بیماری در کودکان به صورت درگیری غیر از دستگاه تنفسی شامل درگیری گوارشی، قلبی-عروقی و پوستی منتشر شد (۱۵، ۱۶). مطالعات متعددی بروز علائم گوارشی، وجود RNA ویروس (Ribo Nucleic Acid) در مدفوع و آسیب کبدی (افزایش آمینوترانسفرازها، هیپربیلی روبینمی، هیپوآلبومینمی) در کووید-۱۹ را گزارش کردند (۱۷، ۱۸). در بررسی سیستماتیک در کودکان، بروز علائم گوارشی به عنوان تظاهر بالینی اولیه و سیر بیماری در ۱۰ تا ۸۸ درصد بیماران و در بالغین

این درصد تا ۱۰۰ درصد موارد نیز گزارش شده است (۲۱-۱۹). در روزهای اول بیماری در ۳۰-۲۰ درصد موارد، گاهی اسهال تنها تظاهر بیماری است و گاهی درد شکم و سپس علائم ریوی چند روز بعد بروز می‌کند. اسهال در صورت فقدان عارضه، معمولاً کم‌تر از یک هفته بهبود می‌یابد. دهیدراتاسیون از عوارض مهم بیماری در کودکان مبتلا است که ممکن است منجر به شوک هیپوولمیک شود. براساس مستندات موجود، بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که با علائم گوارشی بستری می‌شوند، شدت بیماری و رخداد پیامدهایی مانند مرگ و مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بالاتری دارند (۲، ۲۲، ۲۳). هم‌چنین در این بیماران افزایش سطح مارکرهای التهابی و آنزیم‌های کبدی و هم‌چنین کاهش فاکتورهای انعقادی به مدت طولانی در آن‌ها باقی می‌ماند (۲، ۲۴). با توجه به این که شدت بیماری و پیامدهایی مانند نیاز به بستری و مرگ بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با علائم گوارشی بیش‌تر است و در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع، تهدیدکننده زندگی خواهد بود، لذا هدف مطالعه حاضر بررسی ویژگی‌های بالینی و پیامدهای بیماران مبتلا به MIS-C به دنبال کووید-۱۹ در کودکان با تاکید بر تظاهرات گوارشی به صورت چند مرکزی در بیمارستان‌های منتخب آموزشی ایران است تا بتوان اطلاعات جامع و کامل‌تری راجع به درمان و راه‌های پیشگیری از MIS-C به دست آورد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی-تحلیلی با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1400.10565 است. بیماران بستری زیر ۲۱ سال مبتلا به سندرم التهابی چند سیستمی از ابتدای پاندمی کووید-۱۹ تا شهریور ۱۴۰۰ به صورت سرشماری از بیمارستان‌های منتخب آموزشی ایران وارد مطالعه شدند. بیمارستان‌های منتخب آموزشی کشور شامل بیمارستان‌های بوعلی سینا ساری، امیرکلا بابل، علی اصغر تهران، شهید نمازی شیراز و بیمارستان کودکان

1. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
2. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

دارای مشکل گوارشی یا عدم مشکل گوارشی تقسیم شدند. پس از تکمیل چک لیست، اطلاعات وارد نرم افزار STATA¹¹ شد. داده‌های کمی به صورت میانگین (انحراف معیار) و میانه (Interquartile Range: IQR) و داده‌های کیفی به صورت فراوانی (درصد) گزارش شدند. برای مقایسه میانگین داده‌های کمی در دو گروه از بیماران با برقرار بودن شرایط نرمالیتی از آزمون تی تست و در صورت عدم برقرار بودن شرایط نرمالیتی از آزمون من ویتنی استفاده شد. هم چنین برای مقایسه داده‌های کیفی در دو گروه مورد مقایسه از آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. سطح معنی داری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد کل بیماران مورد مطالعه ۲۲۵ نفر بود. میانه سنی بیماران ۵۵ ماه (۹۶-۲۶) و ۱۳۴ نفر (۵۹/۵۶ درصد) پسر بودند. میانه سنی بیماران در گروه دارای علائم گوارشی ۵۷ ماه و گروه بدون علائم گوارشی ۴۴ ماه بوده است که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده است ($P=0/464$). حدود ۶۰ درصد بیماران نتایج تست RT-PCR مثبت داشتند. ۷۳ نفر بیماران (۳۲/۴۴ درصد) حداقل یک بیماری زمینه‌ای داشتند که شایع ترین بیماری زمینه‌ای چاقی و اضافه وزن بوده است. ۳۳ درصد از بیماران گروه دارای علائم گوارشی و ۲۸ درصد بیماران بدون علائم گوارشی، دارای حداقل یک بیماری زمینه‌ای بودند که این اختلاف در دو گروه معنی دار نبوده است ($P=0/615$) (جدول شماره ۱).

تمامی بیماران در زمان پذیرش تب داشتند. میانه روزهای بستری در بیمارستان ۹ روز (۱۳-۷) بود. ۵۷/۳۳ درصد بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه با میانه ۷ روز (۱۰-۴) بستری شدند. ۸۵/۵ درصد بیماران در گروه دارای علائم گوارشی و ۴۸ درصد در گروه بدون علائم گوارشی به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند. شایع ترین علائم و نشانه‌های بالینی در بیماران MIS-C به

بندرباس بود. معیار شناسایی بیماران مبتلا به MIS-C براساس مرکز کنترل بیماری‌ها شامل، تب ثابت شده بالای ۳۸ درجه بیش از ۲۴ ساعت، تشخیص مثبت بیماری کرونا (براساس ¹RT-PCR، Serology، Antigen test) یا تماس با بیمار مبتلا به کرونا طی ۴ هفته اخیر قبل از شروع علائم، درگیری حداقل دو ارگان ناشی از کووید-۱۹ (تنفسی، قلبی، گوارش، کلیه، پوست و عصبی) و مارکرهای آزمایشگاهی به نفع التهاب (CRP (Erythrocyte Sedimentation Rate)، (C-Reactive Protein) و فیبرینوژن) و پیدا نشدن هیچ علت دیگر بیماری مطرح شده است. بیماران MIS-C با نظارت فوق تخصص عفونی اطفال در هر یک از بیمارستان‌های منتخب شناسایی و اطلاعات آن‌ها توسط کارشناس‌های آموزش دیده در چک لیست مورد تایید مرکز کنترل بیماری‌ها ثبت شد. پس از جمع‌آوری داده‌ها از بیمارستان‌های منتخب، صحت داده‌ها با مشاهده مجدد پرونده بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

چک لیست شامل ۶ بخش، بخش اول، معیار ورود افراد به مطالعه، بخش دوم، مشخصات دموگرافیک بیماران شامل تاریخ تولد، جنس، محل سکونت، قد، وزن، شاخص توده بدنی، بیماری زمینه‌ای، تاریخ پذیرش در بیمارستان، تعداد روزهای بستری، تاریخ پذیرش در ICU، وضعیت بیماران (ترخیص، فوت و بستری) و تاریخ ترخیص یا مرگ، بخش سوم، علائم و نشانه‌های بالینی شامل تاریخ شروع علائم، تب بالای ۳۸ درجه، بالاترین درجه حرارت، درگیری ارگان‌های مانند قلب، کلیه، تنفس، گوارش، پوستی و عصبی در طول بیماری، بخش چهارم، عوارض بیماری مانند آریتمی، نارسایی احتقانی قلب، میوکاردیت، پریکاردیت، بخش پنجم، درمان انجام شده برای بیماران و بخش ششم، نتایج آزمایشگاهی، اکوکاردیوگرافی، اسکن ریه و سونوگرافی شکم، بوده است. سپس بیماران براساس علائم گوارشی به دو گروه

1. Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

ترتیب علایم خونی (۸۴/۴۴ درصد)، پوستی (۶۱/۳۳ درصد)، تنفسی (۵۳/۷۸ درصد) و قلبی (۴۸/۴۴ درصد) بوده است. در میان علایم مطرح شده تنها دو گروه در علایم تنفسی اختلاف آماری معنی داری داشتند ($P=0/021$) (جدول شماره ۲). یافته‌های غیرطبیعی در سونوگرافی شکم و سی تی اسکن ریه در گروه دارای علایم گوارشی بیش تر از گروه بدون علایم بود که این اختلاف معنی دار نبوده است. تمامی بیماران بدون علایم گوارشی با بهبودی یا بهبودی نسبی از بیمارستان مرخص شدند، اما در گروه دارای علایم گوارشی ۹ نفر از ۲۰۰ نفر (۴/۵ درصد) فوت نمودند که در دو گروه اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد ($P=0/602$) (جدول شماره ۲).

از کل بیماران، ۲۰۰ نفر حداقل دارای یک علایم گوارشی بودند. شایع ترین علایم گوارشی در زمان پذیرش در بیماران به ترتیب استفراغ (۶۰/۹ درصد)، درد شکم (۴۵/۷۷ درصد)، بالا بودن آنزیم‌های کبدی (۴۵/۳۳ درصد) و اسهال (۳۸/۶۶ درصد) بوده است. شاخص‌های غیرطبیعی آزمایشگاهی بیماران در دو گروه در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. در میان شاخص‌های آزمایشگاهی ALT (Alanine Transaminase)، AST (Aspartate Aminotransferase)، NT-pro BNP، ESR (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) و PLT (Platelet) در دو گروه اختلاف معنی دار آماری نشان داد ($P < 0/05$).

بحث

در این مطالعه ویژگی‌های دموگرافیک، علایم بالینی و پیامدهای بیماران مبتلا به MIS-C با تاکید بر علایم گوارشی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به این که سیستم تنفسی اصلی ترین راه انتقال COVID-19 است، اما بر اساس نتایج مطالعات در دسترس، برخی از مبتلایان کووید-۱۹، بدون علایم تیپیک و تنها با علامت گوارشی به بیمارستان‌ها مراجعه داشتند (۲۱). در این مطالعه بیش از دو سوم بیماران پذیرش شده در بیمارستان، دارای حداقل

یک علامت گوارشی بودند که شایع ترین علایم استفراغ، درد شکم و اسهال بود. در این راستا، مطالعه مروری انجام شده بر روی کودکان توسط Akobeng و همکاران شایع ترین علایم اسهال، تهوع و درد شکم گزارش شد (۱۹).

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک و اپیدمیولوژیک بیماران MIS-C در دو گروه با و بدون علایم گوارشی

ویژگی‌های دموگرافیک و اپیدمیولوژیک بیماران	کل بیماران (۲۲۵ نفر)	دارای علایم گوارشی (۲۰۰ نفر)	بدون علایم گوارشی (۲۵ نفر)	سطح معنی داری
میان سنی بیماران (به ماه)	۵۵ (۲۶-۹۶)	۵۷ (۲۵-۹۶)	۴۴ (۱۳-۸۴)	۰/۴۶۴
جنسیت				
مرد	۱۳۴ (۵۹/۵۶)	۱۲۲ (۶۱/۰۰)	۱۲ (۴۸/۰۰)	۰/۲۸۰
زن	۹۱ (۴۰/۴۴)	۷۸ (۳۹/۰۰)	۱۳ (۵۲/۰۰)	
نتیجه تست PCR				
مثبت	۱۱۶ (۵۹/۱۹)	۱۰۵ (۶۰/۳۴)	۱۱ (۵۵/۰۰)	۰/۸۱۰
منفی	۷۸ (۴۰/۲۱)	۹۹ (۳۹/۶۶)	۹ (۳۵/۰۰)	
بیماری زمینه ای				
دارد	۷۳ (۳۲/۴۴)	۶۶ (۳۳/۰۰)	۷ (۲۸/۰۰)	۰/۶۱۵
ندارد	۱۵۲ (۶۷/۵۶)	۱۳۴ (۶۷/۰۰)	۱۸ (۷۲/۰۰)	
انواع بیماری زمینه ای				
اضافه وزن و چاقی **	۴۴ (۲۴/۸۶)	۴۱ (۲۰/۱۱)	۳ (۱۵/۰۰)	*۰/۴۱۱
تشنج	۱۷ (۷/۵۶)	۱۵ (۷/۵۰)	۲ (۸/۰۰)	*۱
اختلال G6PD	۱۶ (۷/۱۱)	۱۳ (۶/۵۰)	۳ (۱۲/۰۰)	۰/۳۹۷
بیماری مزمن ریه	۱۲ (۵/۳۳)	۹ (۴/۵۰)	۳ (۱۲/۰۰)	۰/۱۳۶

*: تست دقیق فیشر،

** : اطلاعات قد و وزن ۱۷۷ بیمار در دسترس است.

جدول شماره ۲: مقایسه علایم و نشانه‌های بالینی و پیامد بیماران MIS-C در دو گروه با و بدون علایم گوارشی

علایم، نشانه‌ها و پیامد بیماری	کل بیماران (۲۲۵ نفر)	دارای علایم گوارشی (۲۰۰ نفر)	بدون علایم گوارشی (۲۵ نفر)	سطح معناداری
علایم و نشانه‌های بالینی				
تب	۲۲۵ (۱۰۰)	۲۰۰ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)	
هماتولوژیک				
پوستی	۱۹۰ (۸۴/۴۴)	۱۶۸ (۸۴/۰۰)	۲۲ (۸۰/۰۰)	*۰/۷۷۴
تنفسی	۱۳۸ (۶۱/۳۳)	۱۲۳ (۶۱/۵۰)	۱۵ (۶۰/۰۰)	۰/۸۸۵
قلبی	۱۲۱ (۵۳/۷۸)	۱۱۳ (۵۶/۵۰)	۸ (۳۲/۰۰)	۰/۰۲۱
کلیوی	۱۰۹ (۴۸/۴۴)	۹۴ (۴۷/۰۰)	۱۵ (۶۰/۰۰)	۰/۲۲۰
عصبی	۸۳ (۳۶/۸۹)	۷۶ (۳۸/۰۰)	۷ (۲۸/۰۰)	۰/۳۲۹
یافته‌های غیر طبیعی قلب، ریه و شکم *	۶۳ (۲۸/۰۰)	۶۰ (۳۰/۰۰)	۳ (۱۲/۰۰)	۰/۰۵۹
اکو قلب	۱۹۲ (۸۷/۰۷)	۱۶۹ (۸۴/۶۶)	۲۳ (۹۲/۰۰)	۰/۰۸۴
سی تی اسکن ریه	۹۵ (۴۲/۲۹)	۸۸ (۴۴/۴۰)	۷ (۲۸/۰۰)	۰/۲۲۱
سونوگرافی شکم	۱۹ (۵/۱۱)	۱۷ (۸/۵۰)	۲ (۸/۰۰)	*۰/۵۱۳
پیامد				
مرگ	۹ (۴)	۹ (۴/۵۰)	۰	*۰/۶۰۲
ترخیص	۲۱۶ (۹۶/۰۰)	۱۹۱ (۹۵/۵۰)	۲۵ (۱۰۰)	
میان روزهای بستری در بیمارستان	۹ (۷-۱۳)	۹ (۷-۱۳)	۸ (۴-۱۳)	۰/۸۲۲
میان روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه	۷ (۴-۱۰)	۷ (۴-۱۰)	۸ (۴-۱۳)	۰/۹۵۱
پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه	۱۲۹ (۵۷/۳۳)	۱۱۷ (۵۸/۵۰)	۱۲ (۴۸/۰۰)	*۰/۳۱۷

*: یک فرد ممکن است بیش از یک یافته غیر طبیعی داشته باشد.

جدول شماره ۳: شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران MIS-C در دو گروه بیماران با و بدون علائم گوارشی

شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران	کل بیماران (۲۲۵ نفر)	دارای علائم گوارشی (۲۰۰ نفر)	بدون علائم گوارشی (۲۵ نفر)	سطح معنی داری
WBC کم تر از ۴۰۰۰* (پیش‌ترین مقدار) (تعداد=۲۲۰)	۸ (۳/۶۴)	۷ (۳/۵۷)	۱ (۴/۱۶)	۰/۸۳
WBC کم تر از ۴۰۰۰* (کم‌ترین مقدار) (تعداد=۱۸۴)	۴۰ (۱۷/۷۴)	۳۷ (۱۸/۶۹)	۳ (۱۴/۲۸)	۰/۳۹
WBC بیش تر مساوی ۱۰۰۰۰** (پیش‌ترین مقدار) (تعداد=۲۲۰)	۱۵۸ (۷۱/۸۲)	۱۴۰ (۷۱/۴۲)	۱۸ (۷۵/۰۰)	۰/۷۱۴
WBC بیش تر مساوی ۱۰۰۰۰** (کم‌ترین مقدار) (تعداد=۱۸۴)	۲۸ (۱۵/۱۲)	۲۳ (۱۴/۱۱)	۵ (۲۳/۸۰)	۰/۲۴۴
PLT کم تر از ۱۰۰۰۰*** (پیش‌ترین مقدار) (تعداد=۲۲۱)	۷ (۳/۱۷)	۶ (۳/۰۶)	۱ (۴/۰۰)	۰/۸۰۱
PLT کم تر از ۱۰۰۰۰*** (کم‌ترین مقدار) (تعداد=۱۸۷)	۶ (۳/۱۲)	۵ (۲/۲۲)	۱ (۴/۰۰)	۰/۲۲۶
PLT بیش تر مساوی ۴۵۰۰۰**** (پیش‌ترین مقدار) (تعداد=۲۲۱)	۸۱ (۳۶/۶۵)	۷۱ (۳۶/۲۲)	۱۰ (۴۰/۰۰)	۰/۷۱۲
PLT بیش تر مساوی ۴۵۰۰۰**** (کم‌ترین مقدار) (تعداد=۱۸۷)	۱۷ (۹/۰۹)	۱۲ (۵/۲۷)	۵ (۲۲/۷۲)	۰/۰۱۸
ESR بیش تر از ۳۰ (تعداد=۱۳۵)	۱۲۲ (۹۰/۳۷)	۱۰۶ (۸۹/۰۷)	۱۶ (۱۰۰)	۰/۱۶۴
ESR بیش تر از ۱۰۰ (تعداد=۱۳۵)	۲۹ (۱۲/۱۲)	۲۹ (۱۲/۱۲)	۰ (۰/۰۰)	<۰/۰۰۱
D-Dimer بیش تر از ۱۰۰۰ (تعداد=۱۶۹)	۱۲۰ (۵۱/۰۱)	۱۰۷ (۴۷/۰۱)	۱۳ (۵۱/۰۰)	۰/۵۲۸
CRP بیش تر مساوی ۱۰ (تعداد=۲۲۲)	۲۰۵ (۹۲/۳۴)	۱۸۲ (۹۲/۳۸)	۲۳ (۹۲/۰۰)	۰/۹۴۶
Ferritin کم تر از ۱۲ و بیش تر از ۳۵ (تعداد=۱۲۳)	۱۰۴ (۸۶/۵۵)	۹۳ (۸۳/۷۸)	۱۱ (۹۱/۶۶)	*۱
Fibrinogen کم تر از ۲۰۰ و بیش تر از ۴۰۰ (تعداد=۶۳)	۳۷ (۵۸/۷۳)	۳۴ (۵۸/۶۲)	۳ (۶/۰۰)	*۱
NT pro BNP بیش تر مساوی ۱۱۰ (تعداد=۱۶۷)	۹۷ (۵۸/۰۸)	۹۱ (۶۱/۰۷)	۶ (۲۳/۳۳)	۰/۰۲۴
Troponin بیش تر مساوی ۰/۰۳ (تعداد=۱۳۶)	۵۲ (۳۸/۱۴)	۴۶ (۳۷/۱۳)	۶ (۲۶/۱۵)	۰/۵۳۷
IL6 بیش تر مساوی ۵/۹ (تعداد=۱۸)	۱۶ (۸/۸۸)	۱۳ (۸/۶۶)	۳ (۱۰/۰)	*۱
K کم تر از ۳/۵ و بیش تر از ۵/۵ (پیش‌ترین مقدار) (تعداد=۱۴۷)	۳۰ (۲۰/۴۰)	۲۴ (۱۸/۶۰)	۶ (۲۳/۳۳)	۰/۱۴۶
K کم تر از ۳/۵ و بیش تر از ۵/۵ (کم‌ترین مقدار) (تعداد=۸۷)	۳۳ (۳۷/۹۳)	۲۹ (۳۷/۱۷)	۴ (۱۴/۴۴)	۰/۶۷۱
Na کم تر از ۱۳۵ و بیش تر از ۱۴۵ (پیش‌ترین مقدار) (تعداد=۱۴۷)	۴۴ (۲۹/۹۳)	۴۲ (۳۲/۵۵)	۲ (۱۱/۱۱)	۰/۰۶۳
Na کم تر از ۱۳۵ و بیش تر از ۱۴۵ (کم‌ترین مقدار) (تعداد=۸۵)	۵۰ (۵۸/۸۲)	۴۵ (۵۹/۲۱)	۵ (۲۵/۵۵)	۰/۸۳۳
LDH بیش تر از ۶۱۵ (تعداد=۱۱)	۳۷ (۳۱/۳۵)	۳۵ (۳۲/۴۰)	۲ (۲/۰۰)	۰/۴۱۸
ALT بیش تر از ۴۰ (تعداد=۱۶۹)	۶۴ (۴۲/۵۵)	۶۴ (۴۲/۵۵)	۰	<۰/۰۰۱
AST بیش تر از ۳۷ (تعداد=۱۶۹)	۸۲ (۵۵/۰۳)	۸۲ (۵۲/۱۲)	۰	<۰/۰۰۱

* لکونی، ** لکوسیتوز، *** ترومبوسیتونی، **** ترمبوسیتوزیس

WBC: White blood cell
IL6: Interleukin-6
K: Potassium (K – Kalium)
Na: Sodium (Na – Natrium)
LDH: Lactate Dehydrogenase

هم‌چنین در مطالعه Zhang و همکاران، Tian و همکاران، شایع‌ترین علامت اسهال بوده است (۲۶،۲۵). در بررسی مطالعات برای مقایسه بروز و شیوع علائم گوارشی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ باید به علائم گوارشی موقع پذیرش یا در طول بستری دقت کرد، چرا که طبق مستندات موجود نسبت زیادی از بیماران کووید-۱۹ تحت درمان با داروهای ضد ویروسی و باکتریال قرار می‌گیرند که ممکن است باعث علائم گوارشی در این بیماران شود. هم‌چنین زمان انجام مطالعه جهت مقایسه آمارها مهم است، در ابتدای پاندمی کووید-۱۹ اطلاعات مربوط به علائم گوارشی مد نظر قرار نمی‌گرفت و بیش‌تر اطلاعات ثبت شده مربوط به علائم تنفسی و شاخص‌های آزمایشگاهی بود. هم‌چنین تعداد علائم مطرح شده به عنوان علائم گوارشی جای بحث دارد چرا که بعضی از مطالعات علامت بی‌اشتهایی

را جز علائم گوارشی و بعضی از مطالعات دیگر جز علائم گوارشی مدنظر قرار ندادند، لذا مقایسه آمار دقیق بروز یا شیوع نوع علائم گوارشی نیاز به بررسی بیش‌تری دارد. اکثر بیماران مورد مطالعه پسر بودند و هم‌چنین اکثر بیماران مطالعه Ashktorab و همکاران، Emeksiz و همکاران و Vecchio و همکاران نیز پسر بودند که در راستای مطالعه حاضر بوده است (۲۸،۲۷،۲). در مطالعه کوهورت توسط Rhedin و همکاران، جنس مرد به عنوان ریسک فاکتور در بروز بالاتر بیماری MIS-C مطرح شده است (۲۹). میانه سنی بیماران در این مطالعه ۴/۵ سال و کم‌تر از بیماران در مطالعه Vecchio با ۷/۳ سال و مطالعه Butters و همکاران با ۷ سال بود (۳۰،۲). در مطالعه توسط Rhedin و همکاران، گروه سنی ۱۱-۵ سال نسبت به گروه‌های دیگر، شانس بالاتری در بروز MIS-C داشت (۲۹). در مطالعه حاضر سطح آنزیم‌های ALT و AST در بیماران با علائم گوارشی بالاتر بوده است که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بوده است. براساس مطالعات انجام شده توسط Mehrabani و همکاران، Amir-Dashatan و همکاران بیماری که با علائم گوارشی بستری شدند، افزایش سطح مارکرهای التهابی و آنزیم‌های کبدی (ALT و AST) و هم‌چنین کاهش فاکتورهای انعقادی به مدت طولانی در آن‌ها باقی ماند (۲۴،۲۳،۲۰).

در مطالعه حاضر پیامدهایی مانند انتقال به بخش مراقبت‌های ویژه و مرگ در بیماران با علائم گوارشی نسبت به بیمارانی که علائم گوارشی نداشتند، بیش‌تر بوده است. در مطالعه Vecchio و مطالعه Jimenez در راستای مطالعه حاضر، بیماران دارای علائم گوارشی شانس بستری در بیمارستان، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و مرگ بالاتری داشتند (۲۲،۲). در مطالعه تیان و همکاران نسبت بیماران با علائم گوارشی در بیماران شدید کووید-۱۹ بیش‌تر از بیماران خفیف بوده است (۲۶). نکته مهم در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که باید مد نظر قرار گیرد این است که کووید-۱۹ خود باعث کاهش دریافت

مواد غذایی به علت تب، تنگی نفس و بی‌اشتهایی می‌شود. هم‌چنین در صورت بروز اسهال، استفراغ و سایر علائم گوارشی سبب دهیدراتاسیون و افزایش برون‌ده ادراری خواهد شد. لذا این بیماران با علائم شدیدتر و پیامد نامناسب‌تری تظاهر می‌نمایند.

نقاط قوت این مطالعه این است که علائم گوارشی هنگام پذیرش بیماران، بدون تاثیر مصرف دارو در طول بستری مورد مطالعه قرار گرفته است. هم‌چنین، انتخاب چند بیمارستان آموزشی کشور در شرایط پاندمی نقطه مثبت دیگر این مطالعه جهت شناسایی و درمان بیماران MIS-C بود به این دلیل که بیمارستان‌های آموزشی در شرایط بحرانی تنها ارایه دهنده خدمات بر اساس جدیدترین دستورالعمل‌ها هستند.

مطالعه حاضر دارای محدودیت هم بوده است. در شروع پاندمی کووید-۱۹، به علت در دسترس نبودن معیار شناسایی بیماران MIS-C، بیماران مبتلا شناسایی نشدند یا به عبارتی کم تشخیصی رخ داده است.

با توجه به نتایج مطالعه، پیامد مرگ و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیماران مبتلا به علائم گوارشی بیش‌تر بوده است. هم‌چنین با توجه به این که کووید-۱۹ خود باعث کاهش دریافت مواد غذایی به علت تب، تنگی نفس و بی‌اشتهایی می‌شود و در صورت بروز اسهال با دهیدراتاسیون همراه است که خود باعث پیامد شدیدتر و نامناسب‌تری می‌شود. لذا پیشنهاد می‌گردد کادر بهداشت و درمان در ارایه خدمات به بیماران کووید-۱۹ به تمامی علائم و نشانه‌های تیپیک و غیر تیپیک توجه نمایند تا بدون تاخیر در تشخیص و درمان، از مداخلات غیرضروری و عوارض جدی کووید-۱۹ جلوگیری گردد.

سیاسگزاری

مطالعه حاضر برگرفته از طرح با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1400.10565 می‌باشد. نویسندگان مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه مازندران تشکر و قدردانی می‌کنند.

References

1. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health* 2021; 14(4): 484-494.
2. Vecchio AL, Garazzino S, Smarrazzo A, Venturini E, Poeta M, Berlese P, et al. Factors associated with severe gastrointestinal diagnoses in children with SARS-CoV-2 infection or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Network Open* 2021; 4(12): e2139974.
3. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem inflammatory syndrome with features of atypical Kawasaki disease during COVID-19 pandemic. *Indian J Pediatr* 2020; 87(9): 745-747.
4. Rostami-Maskopae F, Ladomenou F, Razavi-Amoli S-K, Navaeifar MR, Hajialibeig A, Shahbaznejad L, et al. Clinical characteristics and outcomes of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following COVID-19 infection in Iran: A multicenter study. *PLoS One* 2022; 17(9): e0274104.
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 334-346.
6. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr*

- Cardiol 2020; 101232.
7. Navaeifar MR, Shahbaznejad L, Sadeghi Lotfabadi A, Rezai MS. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome complicated with giant coronary artery aneurysm. *Case Rep Pediatr* 2021; 2021: 8836403.
 8. 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): 259-269.
 9. Brizuela M, Lenzi J, Ulloa-Gutiérrez R, Antúnez-Montes OY, Aida JAR, del Aguila O, et al. Influence of sex on disease severity in children with multisystem inflammatory syndrome and covid-19 in latin america. *Ital J Gender-Specific Med* 2021; 7(3): 128-133.
 10. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA* 2021; 325(9): 855-864.
 11. Karimi A, Tabatabaei SR, Rajabnejad M, Pourmoghaddas Z, Rahimi H, Armin S, et al. An algorithmic approach to diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Iranian expert's consensus statement. *Arch Pediatr Infect Dis* 2020; 8(2): e102400.
 12. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children* 2020; 7(7): 69.
 13. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(32): 1074-1080.
 14. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* 2020; 224: 24-29.
 15. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(7): 1017-1032.
 16. Ashktorab H, Pizuorno A, Oskroch G, Fierro NA, Sherif ZA, Brim H. COVID-19 in Latin America: symptoms, morbidities, and gastrointestinal manifestations. *Gastroenterology* 2021; 160(3): 938-940.
 17. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 128: 104386.
 18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 475-481.
 19. Akobeng AK, Grafton-Clarke C, Abdelgadir I, Twum-Barimah E, Gordon M. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis. *Frontline Gastroenterology* 2021; 12(4): 332-337.
 20. Mehrabani S, Nikpour M, Moslemi L. Gastrointestinal Symptoms and Hepatopancreatic Involvement in COVID-19 Children: A Narrative Review. *J Pediatr Rev* 2022; 10: 389-396.

21. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(7): 1636-1637.
22. Jimenez DG, Rodríguez-Belvis MV, Gonzalez PF, Ortega GD, Segarra O, Benitez EM, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations are independent predictors of PICU admission in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(12): e459-e462.
23. Silva FAFd, Brito BBd, Santos MLC, Marques HS, Silva Júnior RTd, Carvalho LSd, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020; 53.
24. Amiri-Dashatan N, Koushki M, Ghorbani F, Naderi N. Increased inflammatory markers correlate with liver damage and predict severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13(4): 282-291.
25. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China. *Endoscopy* 2020; 52(04): 312-314.
26. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(9): 843-851.
27. Ashktorab Y, Brim A, Pizuorno A, Gayam V, Nikdel S, Brim H. COVID-19 Pediatric patients: gastrointestinal symptoms, presentations, and disparities by race/ethnicity in a large, multicenter US study. *Gastroenterology* 2021; 160(5): 1842-1844.
28. Emeksiz S, Özcan S, Perk O, Uyar E, Acar BÇ, Gül AEK, et al. Therapeutic plasma exchange: A potential management strategy for critically ill MIS-C patients in the pediatric intensive care unit. *Transfus Apher Sci* 2021; 60(3): 103119.
29. Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A, et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children—A population-based cohort study of over 2 million children. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 19: 100443.
30. Butters C, Abraham DR, Stander R, Facey-Thomas H, Abrahams D, Faleye A, et al. The clinical features and estimated incidence of MIS-C in Cape Town, South Africa. *BMC Pediatr* 2022; 22(1): 241.