Özgün Araştırma / *Original Investigation*

DOI: 10.5578/ced.20260121 • *J Pediatr Inf 2026;20(1):49-56*

Multisistem Enflamatuvar Sendromlu Çocuklarda (MIS-C) Otoimmün Yanıt: ANA Pozitifliğinin Klinik Önemi

Autoimmune Response in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Clinical Significance of ANA Positivity

Yıldız Ekemen Keleş[1](İD), Dilek Yılmaz[2](İD), Eda Karadağ Öncel[3](İD), Ahu Kara Aksay[4](İD), Belde Kasap Demir[5](İD)

[1] *Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*
[2] *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*
[3] *Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*
[4] *S.B.Ü. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*
[5] *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

Makale atfı: Ekemen Keleş Y, Yılmaz D, Karadağ Öncel E, Kara Aksay A, Kasap Demir B. Multisistem enflamatuvar sendromlu çocuklarda (MIS-C) otoimmün yanıt: ANA pozitifliğinin klinik önemi. J Pediatr Inf 2026;20(1):49-56.

Öz

Giriş: Bu çalışmada, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs tip 2 enfeksiyonu sonrasında çocuklarda gelişen multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) hastalarında otoimmün yanıtlar incelendi ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliğinin klinik önemi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, 2020-2021 yılları arasında MIS-C tanısı ile hastane yatışı sonrası düzenli kontrole gelen 1 ay-18 yaş aralığındaki 50 çocuk hasta dahil edildi. Olguların MIS-C sonrası altıncı ay kontrollerinde laboratuvar verileri, ANA ve diğer otoantikor testleri ile klinik özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 50 hastanın %62'si erkek olup, ortanca yaş 7.9 yıl (çeyreklikler arası aralık: 4.5-11.9 yıl) idi. Hastaların %18'inde kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Beş olguda (%10) ANA pozitifliği saptandı; ANA pozitif tüm olgular MIS-C hastalığını dört veya daha fazla organ sistem tutulumu ile geçirdi (p= 0.020). Tiroid otoantikorlarından antitiroglobulin antikor (anti-Tg) pozitifliği üç olguda (%6.8) görülürken antitiroperoksidaz antikor (anti-TPO) pozitifliği iki olguda (%5.6) saptandı. Anti-TPO pozitifliği olan iki olgunun tamamında ANA pozitifliği saptanmış olup bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.010); anti-Tg pozitifliği olan üç olgunun yalnızca birinde ANA pozitifliği görüldü (p= 0.254).

Sonuç: Çalışmamız, MIS-C hastalarının %10'unda ANA pozitifliği olduğunu ve bunun çoklu organ tutulumu ile ilişkili olabileceğini düşündürdüğünü göstermektedir. Bu bulgular, MIS-C'de otoimmün yanıtın rolüne işaret etmekte olup ANA pozitifliğinin hastalık şiddeti üzerindeki

Abstract

Objective: This study aimed to investigate autoimmune responses in children diagnosed with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and evaluated the clinical significance of antinuclear antibody (ANA) positivity.

Material and Methods: This retrospective study included 50 pediatric patients, aged 1 month to 18 years, who had regular follow-up visits after hospitalization for MIS-C between 2020 and 2021. Laboratory results at the sixth-month follow-up, including ANA and other autoantibody tests, as well as clinical characteristics, were evaluated.

Results: Of the 50 patients, 62% were male, and the median age was 7.9 years (interquartile range: 4.5-11.9). Eighteen percent of the patients had a history of chronic disease. ANA positivity was detected in five cases (10%), and all ANA-positive patients exhibited involvement of four or more organ systems during MIS-C (p= 0.020). Among thyroid autoantibodies, antithyroglobulin antibody (anti-Tg) positivity was identified in 3 (6.8%) patients, while anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) positivity was observed in 2 (5.6%) patients. ANA positivity was present in both patients with anti-TPO positivity, showing a statistically significant (p= 0.010) result, whereas ANA positivity was detected in one of the three patients with anti-Tg positivity (p= 0.254).

Conclusion: ANA positivity was present in 10% of MIS-C patients and may be associated with multiorgan involvement. These findings suggest

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Yıldız Ekemen Keleş

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İzmir, Türkiye

E-mail: kutupylz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 11.10.2025 **Kabul Tarihi:** 23.01.2026
Çevrim İçi Yayın Tarihi: 17.03.2026

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.
©Telif Hakkı 2026 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

prognostik değerinin anlaşılabilmesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ANA, anti-Tg, anti-TPO, çocuk, MIS-C

a possible role of an autoimmune mechanism in MIS-C. Larger prospective studies are needed to clarify the prognostic significance of ANA positivity in disease severity.

Keywords: ANA, anti-Tg, anti-TPO, child, MIS-C

Giriş

Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendromu (MIS-C), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs tip-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunu takiben çocuklarda görülen yeni tanımlanmış ve şiddetli enflamatuvar yanıta yol açan bir hastalıktır (1). Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom, ateş, çoklu organ tutulumları ve enflamatuvar belirteçlerde yükselme ile karakterizedir ve seyri esnasında kardiyak, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik ve nörolojik tutulumlar sıkça gözlenmektedir (2).

Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendromunun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı bulgular, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında adaptif immün yanıtın bozulabileceğini ve bunun artmış sitokin yanıtı, enflamasyon, lenfosit ile miyeloid hücrelerin aktivasyonu, göçü ve mukozal bağışıklık bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (3). Bu mekanizmalar ile hastalığın patogenezinde, immün sistemin aşırı yanıtı ve adaptif bağışıklık aktivasyonu önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1,4,5).

Enflamatuvar süreçlerde ve otoimmün hastalıkların tanısında çeşitli otoantikorlar ayırıcı tanıda önemlidir. Antinükleer antikor (ANA), hücre çekirdek yapılarında bulunan deoksiribonükleik asit, histon ve sentromer gibi antijenlere karşı oluşan otoantikorlar olup, bağ dokusu hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılan serolojik belirteçlerden biridir. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerin %10-30'unda düşük düzeyde ANA pozitifliği saptanabilmektedir (6). Sağlıklı çocuklarda ANA pozitifliği nadiren görülmekle birlikte, romatolojik hastalığı olan çocuklarda daha yüksek oranda saptanabilir (7). Antinükleer antikor testi enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışılabildiği gibi, insan epitelyoma Tip 2 (HEp-2) hücrelerinin substrat olarak kullanıldığı indirekt immünofloresan mikroskopisi (IIF) tekniği de kullanılabilmektedir ve ayrıca IIF-HEp-2 tekniği ANA tespitinde altın standart olarak kabul edilmektedir (8).

Çeşitli çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda otoantikorların varlığı bildirilmiştir (9,10). Antinükleer antikor testi pozitif çıkan yeni koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19) bulunan hastalarda klinik durumun daha ağır ve prognozun daha kötü olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca COVID-19 sonrası 12. ayda ANA pozitifliği olanların, yorgunluk ve dispne gibi semptomları sürdürme eğiliminde olduğu ve tümör nekroz faktörü ve C-reaktif protein (CRP) gibi laboratuvar belirteçlerinin 12. aydaki yüksek ANA titrelerini öngördüğü saptanmıştır (10).

Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom, klinik bulguları açısından Kawasaki hastalığı (KH) ile önemli benzerlikler göstermektedir (11,12). Ateş, mukokutanöz bulgular, kardiyak tutulum ve sistemik enflamasyon her iki tabloda da görülebilmekte, bu durum özellikle atipik olgularda ayırıcı tanıyı zorlaştırabilmektedir (12). Bu klinik örtüşme nedeniyle, otoantikorlar gibi immün aktivasyon göstergelerinin, MIS-C ve KH arasındaki immünolojik farklılıkların anlaşılmasına potansiyel olarak katkı sağlayabilecek alanlar olduğu düşünülmektedir; ancak MIS-C'ye özgü ayırt edici otoantikor profilleri henüz net olarak tanımlanmamıştır. Literatürde MIS-C öyküsü ile ANA pozitifliği arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen spesifik bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, COVID-19 sonrası MIS-C'nin romatolojik hastalıklarla klinik olarak karışabildiğini gösteren olgu bildirimleri bulunmaktadır (13,14). Bu durum, MIS-C patogenezinin sadece sağlıklı çocuklarla sınırlı olmadığını ve romatolojik veya enflamatuvar hastalık öyküsü olan çocuklarda da dikkatli klinik izlemin gerekliliğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, MIS-C hastalarında otoantikorlardan özellikle ANA pozitifliğinin sıklığını ve bu pozitifliğin MIS-C hastalığının klinik özellikleriyle olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, ANA pozitifliği ile MIS-C'nin çoklu sistem tutulum derecesi arasındaki olası bağlantılar incelenerek, gelecekte yapılacak araştırmalar için temel veri sağlanması hedeflenmektedir. Bu çalışmada sağlıklı bir kontrol grubu bulunmamakta ve hastaların MIS-C öncesi döneme ait bazal ANA düzeyleri bilinmemektedir. Bu nedenle bulgularımız nedensellik ortaya koymamakta, yalnızca olası klinik ilişkiler hakkında ön gözlemler sunmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. Hastanemiz, COVID-19 hastalığı için bir pandemi merkezi olup, ortalama 77.000 yatış ve 910 yatak kapasitesine sahip idi.

Çalışmaya, 2020-2021 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde MIS-C tanısı ile tetkik ve tedavi edilen olgulardan taburculuk sonrası Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Romatoloji polikliniklerine düzenli olarak gelmiş olan 1 ay-18 yaş arasındaki çocuk olgular dahil edildi. Olguların MIS-C nedeniyle taburcu edildikten sonra altıncı ay poliklinik kontrollerinde bakılan laboratuvar verileri dikkate alındı. Olguların değerlendirilmelerinde fizik muayene bulguları, boy, kilo değerleri ve laboratuvar verilerinden hemogram değeri, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) kan iyonlarından sodyum, potasyum ve kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri [aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz, toplam bilirubin, direkt bilirubin]; albümin, CRP, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), ferritin, fibrinojen,

D-dimer, protrombin zamanı, aktive parsiyel trombin zamanı, direkt Coombs testi, romatoid faktör (RF), ANA, anti-çift zincirli DNA'ya karşı antikor (anti-ds-DNA), anti-kardiyolipin immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG), anti-beta-2-glikoprotein-1 antikorları IgM, IgG ve immünglobulin A (IgA), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorları değerlendirildi.

Olguların MIS-C sonrası değerlendirme için altıncı ay kontrolü, akut enflamatuvar fazın büyük ölçüde yatıştığı ve geç dönem immün yanıtların daha stabil biçimde değerlendirilebildiği bir dönemi temsil etmesi nedeniyle tercih edilmiştir. Literatürde, MIS-C ve COVID-19 sonrası immün yanıtların değerlendirilmesinde 3-6 ay aralığının subakut ve erken geç dönem immün değişiklikler açısından uygun olduğu bildirilmektedir. Erken dönemde saptanan otoantikor pozitifliklerinin geçici enflamatuvar yanıtı yansıtma olasılığı daha yüksekken altıncı ayda saptanan otoantikorların daha stabil bir immün aktivasyonu yansıtabileceği öne sürülmektedir (9,10,15).

Çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak olguların düzenli olarak Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Romatoloji poliklinik kontrollerine gelmemesi, laboratuvar verilerinin eksik olması olarak tanımlandı. Taburculuk sonrası düzenli kontrollere gelmeyen 13 olgu, farklı illere taşınan beş olgu ve MIS-C sonrası çeşitli komplikasyonla kaybedilen iki olgu çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma, Sağlık bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun izniyle gerçekleştirdi (Etik karar numarası: 2021/04-22).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY) kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılıma uygun sürekli veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler için ortanca ve çeyreklikler arası aralık (IQR Q1-Q3) kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik karşılaştırmalar ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p< 0.05$ seçildi.

ANA değerlendirilmesi

Antinükleer antikor taraması, IIF-HEp-2 hücre substratları (Euroimmun, Lübeck, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Test prosedürü ve değerlendirme, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde yapıldı. Tarama için 1:100 dilüsyon kullanıldı ve bu eşik değerin altındaki titreler negatif olarak kabul edildi. Pozitif örnekler, ANA paternlerinin tanımlanmasına ilişkin uluslararası konsensus doğrultusunda (sınıflandırma algoritması ve temsilci görüntüler için bkz. www.ANApatterns.org) değerlendirildi (16).

Bulgular

Çalışmaya katılan 50 hastanın 31'i erkek idi (%62) ve olguların ortanca yaşı 7.9 yıl idi (IQR: 4.5-11.9 yıl). Kız olguların ortanca yaşları erkek olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (kız; 9 yıl, erkek; 7.5 yıl, $p< 0.001$). Olguların dokuzunda (%18) kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Yedi hastada fazla kilololuk (≥85. persantil) veya obezite (≥95. persantil) mevcuttu. Ayrıca bir olguda akut lenfoblastik lösemi öyküsü ve bir olguda da juvenil idiopatik artrit (JİA) mevcuttu. Olguların 11 (%22)'inin MIS-C nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi olmaları gerekmişti (Tablo 1).

Tablo 1. Multisistem enflamatuvar sendromu tanılı olguların antinükleer antikor (ANA) sonuçlarına göre karakteristik özellikler

	Toplam n= 50	**ANA Pozitif** n= 5**	**ANA Negatif n= 45**	**p**
Yaş, yıl, medyan (IQR)*	7.9 (4.5-11.9)	9 (5.1-13.9)	7.5 (4.5-11.7)	0.900
Cinsiyet, n (%)				
Kız	19 (38)	3 (60)	29 (64.4)	0.355
Erkek	31 (62)	2 (40)	16 (35.6)	
Kronik hastalık öyküsü, n (%)				
Fazla kilolu/obez	7 (14)	1 (20)	6 (13.3)	0.216
Juvenil idiopatik artrit	1 (2)	1 (20)	-	
Akut lenfoblastik lösemi	1 (2)	-	1 (2.2)	
Hastanede yatış süresi, medyan (IQR)*	9 (6.7-11.5)	8 (5.5-16)	9 (6.5-11)	0.638
Yoğun bakım ihtiyacı, n (%)	11 (22)	2 (40)	9 (20)	0.301
Tutulan sistemlerin sayısı				
2-3	26 (52)	-	26 (57.8)	0.020
≥4	24 (48)	5 (100)	19 (42.2)	
Tedavi				
İntravenöz immünoglobulin, n (%)	44 (88)	4 (80)	40 (88.9)	0.487
Kortikosteroid, n (%)	39 (78)	4 (80)	35 (77.8)	1.000
İmmünomodülatör tedavi, n (%)	3 (6)	1 (20)	2 (4.4)	0.276

* Çeyreklikler arası aralık, **Hesaplamalar Fisher'ın kesin testi ile yapılmıştır.
ANA: Antinükleer antikor, IQR: Çeyreklikler arası aralık.

Tablo 2. Anti-nükleer antikor pozitif olguların klinik ve otoantikor özellikleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Altta Yatan Hastalık	ANA Titresi ve Paterni	Anti-Tg	Anti-TPO	Diğer Otoantikorlar	Tutulan Organ Sistemi (n)	YBÜ Yatışı
1	9	K	Yok	1/1000 granüler	Pozitif	Pozitif	Hepsi negatif	5	Hayır
2	7.3	E	Yok	1/100 homojen	Pozitif	Negatif	Hepsi negatif	5	Evet
3	2.9	K	JİA	1/320 homojen	Negatif	Negatif	Hepsi negatif	4	Hayır
4	15	E	Obezite	1/100 nükleolar	Negatif	Negatif	Hepsi negatif	5	Evet
5	12.8	K	Yok	1/320 nükleer nokta	Negatif	Negatif	Hepsi negatif	5	Hayır

Beş hastanın klinik ve otoantikor özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. ANA pozitif olguların tamamında dört veya daha fazla organ tutulumu mevcuttu. Sadece bir hastada (hasta no 3) önceden bilinen JİA tanısı vardı. Diğer otoantikorlar (anti-dsDNA, aCL IgM/IgG, β2GP1 IgM/IgG/IgA, RF, Coombs).
ANA: Antinükleer antikor, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikoru, JİA: Juvenil idiyopatik artrit, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, K: Kız, E: Erkek.

Beş olguda ANA pozitifliği saptanırken birinde 1/100 nükleolar, birinde 1/100 homojen, birinde 1/320 homojen, birinde 1/320 nükleer nokta ve 1/1000 diffüz granüler noktalanma olduğu görüldü. Olguların ANA sonucuna göre demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olguların MIS-C hastalığı ile hastane yatışlarındaki tutulan organ sistem sayıları değerlendirildiğinde ANA pozitif olan tüm olgularda dört veya üzeri organda tutulum olduğu görüldü ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.020). Juvenil idiopatik artrit tanılı olgunun ANA pozitifliği 1/320 oranında homojen noktalanma idi. Tiroid otoantikorları tüm hastalarda çalışılmadığından, anti-Tg üç olguda pozitif saptanmış olup bu oran anti-Tg testinin uygulandığı 44 hasta üzerinden %6.8 olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde, anti-TPO iki olguda pozitif bulunmuş olup bu oran anti-TPO testi yapılan 36 hasta üzerinden %5.6'dır. Bu olguların birinde hem anti-Tg hem de anti-TPO pozitifliği birlikte görüldü; ayrıca bu hastanın annesinde hipotiroidi öyküsü mevcuttu. Anti-TPO pozitif iki olgunun her ikisinde de ANA pozitifliği belirlenirken, anti-Tg pozitif üç olgunun yalnızca birinde ANA pozitifliği izlendi (p= 0.010, p= 0.254, sırasıyla) (Tablo 2). Cinsiyet ile anti-TPO veya anti-Tg pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p= 0.674, p= 0.882, sırasıyla). Tüm olgularda ds-DNA ve RF negatif olarak saptandı. Direkt Coombs pozitifliği sadece bir olguda saptandı ve bu olgunun ANA değeri negatifti. Tüm olgularda anti-beta-2-glikoprotein-1 IgM, IgG ve IgA değerleri negatif saptandı. Olguların laboratuvar özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur. ANA pozitif ve negatif olan olgularda laboratuvar sonuçları (lökosit sayısı, absolü nötrofil sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, CRP değeri, ESH, AST, ALT, ferritin, fibrinojen, d-dimer, APTZ, PZ, üre, kreatinin, direkt bilirubin) kıyaslandığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (hepsi için p> 0.050).

Tablo 3. Multisistem enflamatuvar sendromu tanılı olguların laboratuvar özellikleri

	Hasta Sayısı (%) n= 50
ANA pozitif	5 (10)
Romatoid faktör pozitif	1 (2)
Anti-dsDNA pozitif	0
Direkt Coombs pozitif	1 (2)
Kardiyolipin IgM pozitif	0
Kardiyolipin IgG pozitif	0
Anti beta-2 glikoprotein1 IgM pozitif	0
Anti beta-2 glikoprotein1 IgA pozitif	0
Anti beta-2 glikoprotein1 IgG pozitif	0
C3 düşük	0
C4 düşük	0
Anti-TPO pozitif*	2 (5.6)
Anti-Tg pozitif*	3 (6.8)
Lökosit sayısı, ortanca (IQR), mm^3/uL	7200 (5575-8775)
Absolü nötrofil sayısı, ortanca (IQR) mm^3/uL	3600 (2600-4650)
Hemoglobin değeri, ortanca (IQR), gr/dL	13.1 (11.5-13.6)
Trombosit değeri, ortanca (IQR), mm^3/uL	328.000 (283.000-388.750)
C-reaktif protein, ortanca (IQR), mg/L	1.3 (0.4-3.1)
ESH, ortanca (IQR), mm/saat	15 (10-20)

*Anti-T: Anti-tiroglobulin antikor; Anti-M: Antimikrozomal antikor. Anti-Tg 44 hastada, Anti-TPO 36 hastada çalışılmıştır; istatistiksel analiz bu sayılar üzerinden yapılmıştır.
ANA: Antinükleer antikor, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikoru, IQR: Çeyreklikler arası aralık, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı.

Tartışma

Çalışmamızda MIS-C tanısı almış 50 çocuğun 5 (%10)'inde ANA pozitifliği saptanmış olup, ANA pozitifliği olan olguların tamamında dört veya daha fazla organ sisteminin tutulumu gözlenmiştir. Bu bulgu, örneklem sayısının sınırlı olması ve kontrol

grubunun bulunmaması nedeniyle kesin bir ilişki ortaya koyamasa da MIS-C'de ANA pozitifliği ile hastalık şiddeti arasında olası bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde MIS-C ve ANA ilişkisini inceleyen özgün çalışmalar oldukça sınırlıdır (17,18). Bununla birlikte, bu olgu bildirimlerinde yer alan ANA pozitifliği MIS-C'ye bağlı yeni gelişen bir bulgudan ziyade altta yatan sistemik lupus eritematozus veya Crohn hastalığı gibi romatolojik durumlar nedeniyle zaten mevcut otoantikor pozitifliğini yansıtmış olabilir. Bu nedenle, bu olgular MIS-C ile ANA pozitifliği arasında doğrudan bir ilişkiye kanıt oluşturmamakta, daha çok ayırıcı tanı güçlüğünü yansıtmaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben çocuklarda otoantikor yanıtlarının, özellikle de ANA dahil olmak üzere nükleer antijenlerine karşı gelişen antikorların arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (9). Bu durum, SARS-CoV-2'nin MIS-C patogenezinde ve olası otoimmün süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte, kontrol grubu eksikliği nedeniyle bu ilişkinin doğrulanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Çalışmamız, ANA pozitifliği ile daha şiddetli multisistem tutulum arasındaki olası ilişkiye işaret eden bir ön gözlem niteliği taşımaktadır. Multisistem enflamatuvar sendrom hastalarında gözlenen ANA pozitifliğinin geçici enflamatuvar aktiviteyi mi yoksa kalıcı bir immün yanıtı mı temsil ettiği henüz açıklığa kavuşmamıştır. COVID-19 sonrası erişkin ve pediyatrik kohortlarda yapılan çalışmalarda, erken dönemde saptanan otoantikor pozitifliklerinin sıklıkla geçici olduğu; buna karşın enfeksiyondan aylar sonra, özellikle 6-12. ay takiplerinde devam eden ANA pozitifliğinin daha kalıcı bir immün aktivasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (9,10). Ancak MIS-C'ye özgü uzun dönem ve seri ANA ölçümlerini içeren veriler halen sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda saptanan ANA pozitifliğinin zaman içindeki seyrine ilişkin yorumlar, COVID-19 sonrası literatürden elde edilen veriler ışığında yapılabilmekte olup bu durum çalışmamızın önemli bir sınırlılığı olarak değerlendirilmelidir.

Literatürde MIS-C vakalarının büyük çoğunluğu, daha önce sağlıklı ve bilinen komorbiditesi olmayan çocuklarda tanımlanmıştır (2). Bununla birlikte, enflamatuvar veya romatolojik hastalık tanısı almış çocuklarda da COVID-19 sonrası MIS-C gelişebildiğine dair raporlar mevcuttur. Örneğin, ABD'nin New York kentinden bildirilen bir olgu raporunda Crohn hastalığı olan bir pediyatrik hastada MIS-C tanısı konulmuş ve hastada ANA testinin pozitif saptandığı görülmüştür (17). Güney Afrika'dan bildirilen bir olgu raporunda ise sistemik lupus eritematozus tanısı ile izlenilen ve ANA pozitifliği saptanan bir olguda MIS-C hastalığı geliştiği ve hastanın başarılı bir şekilde tedavi edildiği belirtilmiştir (18). Bizim serimizde ise, ANA pozitifliği saptanan bir hastanın daha önceden JİA tanısı bulunmaktaydı. Bu durum, romatolojik ya da enflamatuvar hastalık öyküsü olan çocuklarda da MIS-C gelişebileceğini ve bu grupta dikkatli klinik izlemin gerekli olduğunu göstermektedir.

Antinükleer antikor sağlıklı bireylerde saptanabilmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada 25.110 sağlıklı bireylerin rutin taramalarında ANA titresi >1:100 için pozitiflik oranı %14 iken ANA titresi >1:320 için %5.93 pozitiflik saptanmıştır ve kadınlarda bu oranların, erkeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %19.05'e karşı %9.04; p< 0.01) (19). Başka bir çalışmada ise sağlıklı popülasyonda ANA pozitifliği yaklaşık %7.09 olarak bulunmuşken kadınlarda bu oran %10.2, erkeklerde ise %4.6 saptanmıştır (20). Bu çalışmada yazarlar ayrıca ANA pozitif popülasyonda enflamatuvar ve immünolojik göstergelerin daha belirgin olduklarını saptamışlar ve yüksek ANA değerinin enflamatuvar ve immünolojik işlev bozukluğuyla ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (20). 1961-2025 yılları arasında yayınlanmış hakemli literatürleri inceleyen bir araştırma sonucunda ANA pozitif test sonucunun otoimmün bozuklukları düşündürebilse de varlığı ve titresi klinik bulgularla birlikte yorumlanması ve özellikle düşük titrelerinin genellikle tanısal öneme sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (21). Yazarlar 1:160'tan yüksek ANA titrelerinin sağlıklı bireylerde gerçek pozitifleri yanlış pozitiflerden ayırmada daha fazla özgüllük sağlayabileceği sonucuna varmışlardır (21). Türkiye'den yapılan bir pediyatrik merkez çalışmasında 409 hastada istenen ANA testinin 113'ünde pozitiflik saptanmış, ancak bu pozitifliğin bağ dokusu hastalıkları için pozitif prediktif değerinin oldukça düşük olduğu (%16) bildirilmiştir. Özellikle sistemik lupus eritematozus açısından prediktif değer yalnızca %13 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, tek başına ANA pozitifliğinin tanısal değerinin sınırlı olduğunu ve klinik bağlamda dikkatle yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte aynı çalışmada, yüksek titrelerde ANA pozitifliğinin otoimmün hastalık olasılığını artırdığı vurgulanmıştır (7).

Kawasaki hastalığı, çocuklarda nadir görülen ve birçok klinik özelliği MIS-C ile örtüşen etiyolojisi tam aydınlatılamasa da viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bildirilen bir hastalıktır (22,23). Kawasaki hastalığında otoantikorların rolü uzun süredir araştırılmaktadır; ancak ANA pozitifliği genellikle nadir bir bulgu olarak bildirilmiştir (24). İtalya'dan bildirilen bu kohort çalışmasında, KH tanısı alan çocuklarda akut ve konvalesan fazlarda çeşitli immünolojik belirteçler değerlendirilmiştir. Çalışmada, ANA hem KH hem de febril kontrol grubunda tamamen negatif olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık dolaşımdaki immün kompleksler, antikardiyolipin antikorları, anti-endotel hücre antikorları ve T-hücre alt grup bozuklukları gibi diğer immün anormallikler özellikle akut fazda sık saptanmış, konvalesan fazda ise bu bulguların sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir. Ancak ANA pozitifliği saptanmamış ve değerlendirilen immünolojik parametrelerin hiçbirinin koroner arter tutulumu veya hastalık prognozu ile anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir. Bu bulgular, KH'de ANA'nın tanısal ya da prognostik açıdan sınırlı bir değere sahip olduğunu düşündürmektedir (23). Kuzey Hindistan'dan yapılan prospektif bir takip çalışmasında ise tanıdan yaklaşık altı yıl sonra 50 KH hastasının yalnızca %6'sında ANA pozitifliği görülmüştür (25). Benzer şekilde Güney

Hindistan'daki bir merkezde uzun dönem takip edilen çocuklarda ANA pozitifliği %4 gibi düşük bir oranda bulunmuştur (24). Kawasaki hastalığında farklı otoantikor profilleri bildirilmiş olsa da ANA testinin tanısal değeri sınırlıdır. Çalışmamızda MIS-C hastalarının %10'unda ANA pozitifliği saptanmış ve bu olguların tamamında çoklu organ tutulumu gözlenmiştir. Bu bulgu, MIS-C'de otoimmün yanıtın hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, KH'de nadir görülen ANA pozitifliğinin, MIS-C'de daha belirgin olarak ortaya çıkması, iki hastalık arasındaki immünopatolojik farklılıkları desteklemekte ve MIS-C'nin otoantikor aracılı mekanizmalarla daha yakın ilişki içinde olabileceğini göstermektedir.

Mevcut literatürde MIS-C ile ANA pozitifliği arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ANA pozitifliği yanı sıra anti-Ro/SSA, romatoid faktör, lupus antikoagülanı ve anti-interferon antikorları gibi çeşitli otoantikorların varlığı ile ilgili yayınlar mevcuttur (9,26-29). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezinde ve mortalitesinde önemli bir rol oynayan enflamatuvar yanıt, doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemleri tarafından oluşturulur. Adaptif bağışıklık sistemi aktivasyonu nedeniyle sitokin fırtınasıyla tetiklenen otoantikor aktivasyonu, viral proteinlerle insan proteinleri arasındaki moleküler benzerliğin, viral antijenlere sürekli maruziyet gibi mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (26,30,31). Duran ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 105 COVID-19 hastasının ANA-İFA pozitiflik oranı %19 olarak bulunmuş ve akciğer semptomları olan hastalarda ANA-İFA pozitiflik oranı daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (26). Stefano Netti ve arkadaşlarının, 638 COVID-19 tanılı hastaları içeren bir çalışmasında ise ANA testi pozitif olan (%20) ve otoimmün hastalığı olmayan COVID-19 hastalarında 30 günlük sağ kalım oranının önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmış (%64.4'e karşı %83.0) ve hastanede yatış sırasında ciddi solunum komplikasyonları yaşama olasılığının ANA pozitif hastalarda daha da yüksek olduğu gösterilmiştir (%35.4'e karşı %17.0) ($p< 0.001$) (9). Multisistem enflamatuvar sendromu ve ANA pozitifliği arasındaki ilişkinin literatürde yeterince araştırılmamış olması, bu konunun gelecekte ayrıntılı şekilde ele alınmasının hem patogenez hem de klinik yaklaşım açısından değerli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, tiroid otoantikorlarından anti-TPO pozitifliğinin ANA pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı bulunurken buna karşılık anti-Tg pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptandı. Literatürde MIS-C ile tiroid otoantikorları arasındaki ilişkiye dair veriler sınırlıdır (32). Elvan Tüz ve arkadaşlarının, MIS-C'li olgularda tiroid fonksiyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmada anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri bildirilmiş ancak otoantikor pozitifliği ile klinik şiddet veya otoimmün yanıt arasında anlamlı bir ilişki bildirmemişlerdir (32). Benzer şekilde, COVID-19 geçiren çocuklarda tiroid fonksiyonlarını inceleyen bir derlemede de anti-tiroid otoantikor pozitifliğinin görülebildiği bildirilmiştir (33). Ayrıca, MIS-C hastalarında non-tiroidal hastalık tablosunun ortaya çıkabileceği bildirilmiş, bu durumun sistemik enflamatuvar yanıt ve kritik hastalık stresi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (15). Bu bağlamda, çalışmamızda anti-TPO'nun anti-Tg'ye kıyasla daha anlamlı bulunması, MIS-C sonrası tiroid otoimmünitesinde özellikle anti-TPO'nun dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Ancak vaka sayısının sınırlı olması nedeniyle bu ilişkinin daha geniş serilerde doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda anti-TPO pozitifliği ile ANA pozitifliğinin birlikte saptanmış olması, organ-spesifik bir otoimmün hastalıktan ziyade daha geniş bir immün aktivasyonun yansıması olabilir. Çocuklarda multisistem enflamatuvar sendromu gibi akut ve post-enfeksiyöz enflamatuvar tabloların, geçici otoantikor üretimini tetikleyebildiği ve farklı immün yolakları eş zamanlı olarak aktive edebildiği bilinmektedir (30). Bununla birlikte, hasta sayısının sınırlı olması ve otoantikorların zaman içindeki seyrini gösteren seri ölçümlerin bulunmaması nedeniyle, bu birlikteliğin kalıcı bir otoimmün eğilimi mi yoksa geçici bir immün yanıtı mı temsil ettiğini söylemek mümkün değildir. Bu ilişkinin klinik öneminin ortaya konulabilmesi için daha geniş hasta gruplarında ve uzun dönem izlem içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın belirli sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, MIS-C hastalarında otoantikor değeri az sayıda hastada bakılmıştır. Fakat MIS-C nadir görülen ve yeni tanımlanan bir hastalıktır. Ayrıca MIS-C olgularında ANA düzeylerinin seyri düzenli aralıklarla ölçülmemiştir. Bu nedenle, olası otoantikor yanıtının varlığı veya yokluğu hakkında doğrudan yorum yapılamamaktadır. Ayrıca örnekleme zamanlaması kritik bir faktördür; immün yanıtın erken fazında otoantikorlar henüz saptanamayabileceği gibi, geç dönemde yapılan testlerde de otoantikor düzeyleri düşmüş olabilir. Kullanılan test yöntemlerindeki farklılıklar (örneğin, IIF-HEp-2 substratı, ELISA veya immünoblot teknikleri) ve laboratuvarlar arasında cut-off değerlerindeki değişkenlik de pozitiflik oranlarını etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra düşük titreli pozitifliklerin klinik açıdan yorumlanması da belirsizdir. Bu faktörlerin tümü, MIS-C ile ANA pozitifliği arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymamızı sınırlandırmış olabilir. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması ve hastaların MIS-C öncesi bazal ANA düzeylerinin bilinmemesi, ANA pozitifliğinin MIS-C'ye bağlı yeni gelişen bir bulgu olup olmadığı konusunda yorum yapma gücümüzü sınırlamaktadır. ANA pozitifliği sağlıklı çocuklarda da görülebildiğinden, bulgularımız kesin bir ilişki göstermemekte, yalnızca hipotez üretmeye yönelik ön veriler sunmaktadır. Hastaların MIS-C öncesi döneme ait bazal ANA düzeyleri mevcut olmadığından, ANA pozitifliğinin MIS-C sonrasında ortaya çıkan yeni bir bulgu mu yoksa önceden var olan bir durumu mu yansıttığı kesin olarak gösterilememektedir. Bu nedenle sonuçlarımız ayırıcı tanı ve klinik bağlam içinde yorumlanmalıdır.

Sonuç

Çalışmamızda MIS-C tanısı almış çocukların %10'unda ANA pozitifliği saptanmış olup, ANA pozitifliği olan olguların tamamında dört veya daha fazla organ sisteminin tutulumu gözlenmiştir. Bu bulgu, ANA pozitifliğinin MIS-C şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmekte ancak bu ilişkinin nedensel olup olmadığını belirlemek için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca, ANA pozitifliği saptanan olgulardan birinde önceden JİA tanısı bulunması, romatolojik hastalık öyküsü olan çocuklarda da MIS-C gelişebileceğine işaret etmektedir.

ANA testinin sağlıklı bireylerde de düşük düzeyde pozitif olabileceği bilinmektedir. Ancak çalışmamızda gözlenen yüksek titreli ANA pozitifliklerinin, MIS-C'nin klinik şiddeti ile ilişkilendirilmiş olması, bu otoantikorun MIS-C patogenezindeki olası rolünü düşündürmektedir. Buna ek olarak, anti-tiroid otoantikorları ile ANA pozitifliği arasında saptanan ilişki de dikkat çekicidir ve COVID-19 sonrası otoimmün mekanizmaların yalnızca bağ dokusu hastalıkları ile sınırlı olmadığını, endokrin sistemde de yansımaları olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu olası ilişkinin yorumlanması ANA titrelerinin sınırlı sayıda pozitif olgu üzerinden değerlendirilmesine dayandığından dikkatle ele alınmalı; sonuçlarımız istatistiksel bir korelasyon göstermemekte, yalnızca tanımlayıcı bir gözlem sunmaktadır.

Bu veriler, MIS-C hastalarının klinik izlemlerinde ANA testinin tek başına tanı koydurucu olmasa da hastalığın ciddiyetini ve sistemik tutulum derecesini öngörmede katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, hasta sayısının görece sınırlı olması ve otoantikor düzeylerinin seri olarak izlenmemesi, bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak, MIS-C'de ANA pozitifliği ve klinik şiddet arasındaki olası ilişkiye işaret edebilen bu bulgular, daha geniş hasta gruplarında, prospektif ve uzun dönem izlem çalışmaları ile doğrulanmalıdır. Böylece hem MIS-C'nin patofizyolojisine ışık tutulabilecek hem de otoantikorların prognoz belirlemedeki potansiyel rolleri daha net ortaya konabilecektir.

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkı sağlayan İzmir Tepecik Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Romatoloji klinik ekibine, laboratuvar analizlerinde destek veren Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına ve verilerin arşivlenmesi sürecinde yardımcı olan hastane bilgi işlem birimine teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2021/04-22, tarih: 15.04.2021).

Hakem Değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - DY, YEK, BKD; Tasarım - YEK, DY; Denetleme - EKÖ, YEK, DY; Kaynaklar - YEK, DY, EKÖ; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - AKA, BKD, YEK; Analiz ve/veya işleme - YEK, DY, BKD EKÖ; Literatür taraması - YEK; Yazıyı yazan - YEK, AKA, DY; Eleştirel inceleme - DY, BKD.

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

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

Kaynaklar

1. *Lawler NG, Yonker LM, Lodge S, Nitschke P, Leonard MM, Gray N, et al. Children with post COVID-19 multisystem inflammatory syndrome display unique pathophysiological metabolic phenotypes. J Proteome Res 2025;24(2):356-72. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5c00062*
2. *Yilmaz D, Ekemen Keleş Y, Emiroglu M, Duramaz BB, Ugur C, Aldemir Kocabas B, et al. Evaluation of 601 children with multisystem inflammatory syndrome (Turk MIS-C study). Eur J Pediatr 2023;182(12):5531-42. https://doi.org/10.1007/s00431-023-05207-6*
3. *Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Cell 2020;183(4):982-95.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034*
4. *Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): clinical presentation, infectivity, and immune responses. J Pediatr 2020;227:45-52.e5. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037*
5. *Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. J Clin Invest 2021;131(14):e149633. https://doi.org/10.1172/JCI149633*
6. *Bonroy C, Vercammen M, Fierz W, Andrade LE, Van Hoovels L, Infantino M, et al. Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. Clin Chem Lab Med 2023;61(7):1167-81. https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0209*
7. *Aygün E, Keleşoğlu FM, Doğdu G, Ersoy A, Başbuğ D, Akça D, et al. Antinuclear antibody testing in a Turkish pediatrics clinic: is it always necessary? Pan Afr Med J 2019;32:181. https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.181.13793*
8. *Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. South Med J 2005;98(2):185-92. https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000153572.22346.E9*
9. *Netti GS, Soccio P, Catalano V, De Luca F, Khalid J, Camporeale V, et al. The Onset of Antinuclear Antibodies (ANAs) as a Potential Risk Factor for Mortality and Morbidity in COVID-19 Patients. Biomedicines 2024;12(6):1306. https://doi.org/10.3390/biomedicines12061306*
10. *Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. Eur Respir J 2023;61(1):2201540. https://doi.org/10.1183/13993003.00970-2022*
11. *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. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484*

12. *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. Lancet 2020;395(10239):1771-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X*
13. *Iman K, Akter L, Laila K, Islam MI, Rahman SA. Atypical Dermatological Presentation of MIS-C in a Child with Polyarticular JIA: A Case Report. Bangladesh J Child Health 2022;46(2):86-8. https://doi.org/10.3329/bjch.v46i2.72122*
14. *Waheed N, Haider N, Krishin J. A case of MIS-C presenting as systemic onset JIA. J Pak Med Assoc 2022;72(1):161-3. https://doi.org/10.47391/JPMA.11-1984*
15. *Calcaterra V, Biganzoli G, Dilillo D, Mannarino S, Fiori L, Pelizzo G, et al. Non-thyroidal illness syndrome and SARS-CoV-2-associated MIS-C. J Endocrinol Invest 2022;45(1):199-208. https://doi.org/10.1007/s40618-021-01647-9*
16. *Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: ICAP perspective. Ann Rheum Dis 2019;78(7):879-89. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214436*
17. *Dolinger MT, Person H, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC, et al. Pediatric Crohn disease and MIS-C treated with infliximab. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71(2):153-5. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002809*
18. *Samson A, Irusen S. A tale of two pathologies: MIS-C in a patient with pediatric SLE. Indian J Nephrol 2024;34(2):189-91. https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_239_22*
19. *Li X, Liu X, Cui J, Song W, Liang Y, Hu Y, et al. Epidemiological survey of antinuclear antibodies in healthy population. J Clin Lab Anal 2019;33(8):e22965. https://doi.org/10.1002/jcla.22965*
20. *Ge Q, Gu X, Yu W, Zhang G, Liang W, Li M, et al. Antinuclear antibodies in healthy population. Int Immunopharmacol 2022;113(Pt A):109292. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109292*
21. *Kądziela M, Fijałkowska A, Kraska-Gacka M, Woźniacka A. The Art of Interpreting ANAs in Everyday Practice. J Clin Med 2025;14(15):5322. https://doi.org/10.3390/jcm14155322*
22. *Tong T, Yao X, Lin Z, Tao Y, Xu J, Xu X, et al. Similarities and differences between MIS-C and KD. Pediatr Rheumatol Online J 2022;20(1):112. https://doi.org/10.1186/s12969-022-00771-x*
23. *Falcini F, Trapani S, Turchini S, Farsi A, Ermini M, Keser G, Khamashta MA, Hughes GR. Immunological findings in Kawasaki disease: an evaluation in a cohort of Italian children. Clin Exp Rheumatol 1997;15(6):685-9.*
24. *Rao S, Verma C, Shenoy R, Kamath N. Autoantibody profile in South Indian children with Kawasaki disease. Muller J Med Sci Res 2014;5(2):125-8. https://doi.org/10.4103/0975-9727.135742*
25. *Basha A, Rawat A, Jindal AK, Gupta A, Anand S, Garg R, et al. Autoantibody profile in children with Kawasaki disease on long-term follow-up. Int J Rheum Dis 2018;21(11):2036-40. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13372*
26. *Duran TI, Pamukcu M, Kayhan S, Battal I, Demirag MD. The frequency of ANA positivity and inflammatory markers in COVID-19. J Eur Intern Med Prof 2023;1(1):1-5. https://doi.org/10.5281/zenodo.7562171*
27. *Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute COVID-19. J Transl Autoimmun 2020;3:100073. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100073*
28. *Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical COVID-19. Clin Transl Sci 2020;13(6):1077-86. https://doi.org/10.1111/cts.12805*
29. *Gazzaruso C, Stella NC, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, et al. High prevalence of ANA and lupus anticoagulant in SARS-CoV2 pneumonia. Clin Rheumatol 2020;39(7):2095-7. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05180-7*
30. *Mohkhedkar M, Venigalla SSK, Janakiraman V. Untangling COVID-19 and autoimmunity. Mol Immunol 2021;137:105-13. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.06.021*
31. *Winchester N, Calabrese C, Calabrese L. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. Pathog Immun 2021;6(1):31-47. https://doi.org/10.20411/pai.v6i1.417*
32. *Elvan Tüz A, Ayrancı İ, Ekemen Keleş Y, Karakoyun İ, Çatlı G, Kara Aksay A, et al. Are thyroid functions affected in MIS-C? J Clin Res Pediatr Endocrinol 2022;14(4):402-9. https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-4-7*
33. *Da Silva Lisboa UP, Brito JPP, de Avó LRdS, Melo DG, Ramos CM. COVID-19 impact on thyroid function of children and adolescents: an integrative review. Arch Endocrinol Metab 2023;67(2):214-20. https://doi.org/10.25060/residpediatr-2023.v13n2-1055*