



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN

SAğLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAWASAKİ HASTALIğININ

EPİDEMİYOLOJİK KARAKTERİSTİğİ,

SORUMLU GENLERİN TÜM EKZOM VE GENOM

DİZİLEME YÖNTEMLERİYLE TESPİT EDİLMESİ

Dr. Yusuf Ziya VARLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2020



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN

SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAWASAKİ HASTALIĞININ

EPİDEMİYOLOJİK KARAKTERİSTİĞİ,

SORUMLU GENLERİN TÜM EKZOM VE GENOM

DİZİLEME YÖNTEMLERİYLE TESPİT EDİLMESİ

Dr. Yusuf Ziya VARLI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kazım ÖZTARHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2020

BEYAN

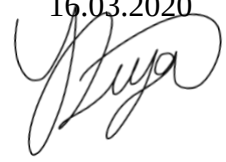
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Dr. Yusuf Ziya VARLI

16.03.2020



ÖZET

Amaç: Kawasaki hastalığı (KH), akut ateşli sistemik bir vaskülit olup çocuklarda koroner arter anevrizmasının (KAA) en sık nedenidir. Araştırmacılar hızla gelişen moleküler genetik sayesinde farklı ülkelerde genom boyu ilişkilendirme çalışmalarıyla (GWAS) hastalığa yatkınlık, komplikasyon gelişimi ve tedaviye dirençle ilgili çeşitli varyasyonlar saptamışlardır. Bu araştırma, serimizde KH'nin klinik sonuçlarını analiz etmeyi ve klinik ile ilişkili genetik varyantların popülasyonumuzdaki durumu hakkında fikir edinmeyi amaçlar.

Gereç ve Yöntem: KH tanılı hastaların demografik verileri, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulguları değerlendirilerek istatistiksel analizler yapıldı. Randomize oluşturulan alt gruptan kan örnekleri alındı. Hastalığa yatkınlık, KAA gelişimi ve intravenöz immunglobulin (IVIG) direnciyle ilişkilendirilen gen lokuslarındaki varyantlar ile birlikte diğer nadir varyantlar ekzom dizileme yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Hastanemizde 2010–2019 yılları arasında 259 hasta (erkek/kız: 1,67) KH nedeniyle tedavi edildi. En sık başvuru şubat ayındaydı. Tanı kriterlerine göre oral mukozal değişikliklere en sık rastlanırken (%79,5), servikal lenfadenopati görece en nadirdi (%47,9). KAA gelişimi %11,6, IVIG direnci %21,6 oranında saptandı. IVIG dirençli grupta anevrizma sıklığının anlamlı ölçüde arttığı görüldü ($p < 0,001$). 97 vakanın tüm ekzom dizilemesiyle; *FCGR2A*, *CASP3*, *BLK*, *ITPKC*, *CD40* ve immünite ilişkili diğer genlere ait bazı varyant sıklıkları topluma göre anlamlı farklılık gösterdi. Ayrıca yeni nadir varyantlar da saptandı.

Sonuç: Ülkemizdeki KH tanılı hastalar koroner komplikasyon gelişimi açısından yüksek riske sahiptir. Tedavi direnci ve KAA gelişimi açısından tipik ve atipik (inkomplet) KH arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. IVIG direnci özellikle infantlarda sık gözlenir. IVIG'e direnç durumunda koroner komplikasyon ihtimali artmaktadır. Düzensiz immün yanıtla bağlı artmış inflamasyon sonucu geliştiği düşünülen KH için tanımlanan genetik varyantlar hastalığın en çok görüldüğü Asya topluluklarında geniş kohortlarda tespit edilmiştir. Çalışmamız KH'ye genetik yatkınlık hakkında Türkiye'de yapılan ilk araştırmadır. Saptadığımız nadir varyantlar, popülasyonumuza özgü KH ilişkili yeni gen tayini ve etiyopatogenezi aydınlatmaya yönelik katkılar açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: intravenöz immunglobulin (IVIG), Kawasaki hastalığı, koroner arter anevrizması, tek nükleotid varyasyonu (SNV), tüm ekzom dizileme (WES)



Epidemiological Characteristics of Kawasaki Disease, Determination of Responsible Genes by Whole Exome Sequencing Methods

ABSTRACT

Objective: Kawasaki disease (KD) is an acute febrile systemic vasculitis and is the most common cause of coronary artery aneurysm (CAA) in children. Due to the rapidly advancing molecular genetics, researchers from different countries have identified several variations related to disease susceptibility, complication development, and resistance to treatment with genome-wide association studies (GWAS). This research aims to analyze the clinical results of KD in our series and to have an idea about the frequency of these genetic variants in our population.

Methods: Patients with KD were evaluated and statistically analyzed with demographic data, clinical, laboratory and echocardiographic findings. Blood samples were taken from a randomized subgroup. Variants at gene loci associated with disease susceptibility, CAA development, and intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance were examined by whole exome sequencing (WES).

Results: Between 2010–2019, 259 patients (male/female: 1,67) were treated for KD in our hospital. The admissions were mostly in February. Among the diagnostic criteria, changes in lip and oral mucosa were most common (79.5%), and the frequency of cervical lymphadenopathy was relatively rare (47.9%). CAA development and IVIG resistance were 11.6% and 21.6%, respectively. Frequency of aneurysm was significantly increased in IVIG resistant group (p : <0.001). As a result of WES in 97 cases; variant frequencies at *FCGR2A*, *CASP3*, *BLK*, *ITPKC*, *CD40* and other immune-related genes are significant compared to the population. Further, novel rare variants with uncertain significance were identified.

Conclusion: KD patients in our country, in terms of development-related coronary complications, have a higher risk. There was no significant difference between the typical and atypical KD. IVIG resistance is common especially in infants. The probability of coronary complications increases in cases of resistance to IVIG. Genetic variants for the susceptibility to KD, which are assumed to result from increased inflammation due to irregular immune response, have been identified in large cohorts in Asian populations where the disease is most common. This is the first research on genetic susceptibility to KD in Turkey. The rare variants we have found

are important for identifying novel genes and/or mutations in KD in our population and clarifying the etiopathogenesis.

Keywords: intravenous immunoglobulin (IVIG), Kawasaki disease, coronary artery aneurysm, single nucleotide variant (SNV), whole exome sequencing (WES)



TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmamın tüm aşamalarında beni yönlendiren, bilgi birikimi ve yaşam tecrübesiyle her konuda desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç Dr Kazım ÖZTARHAN'a,

Araştırmada yoğun emeği bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı'ndan Prof Dr Ahmet Okay ÇAĞLAYAN'a,

Gösterdikleri ilgi, harcadıkları emek ve işbirliği sebebiyle, Yale Üniversitesi Beyin Cerrahi BD ve Amerikan Türk Tıp Birliği Başkanı Prof Dr Murat GÜNEL'e, Yale Üni. Genom Analiz Merkezi Biyoteknoloji Lab.'dan Prof Dr Shrikant MANE'e, Yale Üni. Genom Analiz Merkezi Nörogenetik BD'dan Prof Dr Kaya BİLGÜVAR'a,

Çalışmamıza sağladıkları destek ve kolaylıklardan ötürü İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi Rektörü Prof Dr Çavlan ÇİFTÇİ'ye,

Tıpta uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm servis, yoğun bakım ve poliklinik rotasyonları sırasında çalışma imkanı bulduğum başta klinik ve idari şefimiz sayın Prof Dr Merih ÇETİNKAYA başta olmak üzere Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına;

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız, samimi ve fedakar değerli eşkıdemlerim Dr Mustafa ERTEKİN, Dr Burcu ÇİL, Dr Ecem KAHVECİ, Dr Merve ÇAKMAK, Dr Ümran GENÇ ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca beni her daim destekleyen, bugüne gelmemde büyük emeği olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim kıymetli annem ve babama,

Ve her zaman yanımda olup bana motivasyon veren, hayatıma anlam katan, huzur ve mutluluk kaynağım, *Sevgili eşim Tuğçe'ye*

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR.....	VIII
İÇİNDEKİLER.....	IX
KISALTMALAR.....	XII
TABLO DİZİNİ.....	XIV
ŞEKİL DİZİNİ.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. Genetik yatkınlık	5
2.1.3.2. Enfeksiyonlar	5
2.1.3.3. İmmün cevap.....	7
2.1.4. Patofizyoloji	8
2.1.4.1. Akut faz ve doğal bağışıklık	8
2.1.4.2. Subakut / kronik faz ve edinsel bağışıklık	9
2.1.5. Klinik.....	10
2.1.5.1. Temel klinik bulgular	11
2.1.5.2. Diğer klinik bulgular	12
2.1.6. Laboratuvar	13

2.1.7. Ekokardiyografi.....	14
2.1.8. Tanı.....	16
2.1.8.1. <i>Tipik Kawasaki Hastalığı</i>	16
2.1.8.2. <i>İnkomplet / Atipik Kawasaki Hastalığı</i>	16
2.1.9. Ayırıcı Tanı	17
2.1.10. Tedavi.....	18
2.1.10.1. <i>Akut Dönemde Primer Tedavi</i>	18
2.1.10.2. <i>Diğer Tedaviler</i>	21
2.1.11. Kawasaki Hastalığında Risk Skorlamaları	21
2.1.12. Uzun Süreli İzlem ve Komplikasyonlar	22
2.2. GENETİK DİZİLEME.....	24
2.2.1. Genel Bakış ve Tarihçe	24
2.2.2. Yeni Nesil Dizileme	26
2.2.2.1. <i>Tüm ekzom dizileme (WES)</i>	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ	28
3.1.1. Genetik Analiz Grubu Seçimi	28
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE GRUPLANDIRMA	29
3.2.1. Tanı Tiplendirmesi	29
3.2.2. Tedavi ve IVIG Direnci.....	29
3.2.3. Laboratuvar	29
3.2.4. Koroner Tutulum ve Görüntüleme	30
3.3. GENETİK ANALİZ.....	31
3.3.1. Kütüphanenin Oluşturulması.....	32
3.3.2. Ekzom Bölgelerinin Çoğaltılması ve Dizilenmesi	32
3.3.3. Verilerin İşlenmesi ve Analizi.....	32
3.3.4. Sanger Sekanslama ile Doğrulama ve Segregasyon Analizi.....	33
3.3.5. Bilinen Varyantların Tespiti ve Aday SNV Araştırılması.....	35
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	35
3.5. ETİK KURUL	36
4. BULGULAR	37

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER, KLİNİK VE LABORATUVAR.....	37
4.2. GENETİK BULGULAR	45
4.2.1. Koroner Arter Anevrizması İlişkili Polimorfizmler	46
4.2.2. IVIG Direnci İlişkili Polimorfizmler.....	46
4.2.3. Nadir Varyantlar ve Sorumlu Gen Tayini	49
5. TARTIŞMA.....	50
5.1. KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİ.....	50
5.2. GENETİK YATKINLIK VE ETİYOPATOGENEZ.....	57
SONUÇ	65
KAYNAKLAR.....	66
ÖZGEÇMİŞ	76

KISALTMALAR

- AHA:** Amerikan Kalp Derneği (*American Heart Association*)
- ASA:** asetil-salisilik asit
- BCG:** *Bacillus Calmette-Guérin*
- BLK:** B-lenfosit kinaz geni
- CASP3:** kaspaz-3 geni
- CRP:** C-reaktif protein
- ddNTP:** dideoksinükleotitler
- DNA:** deoksiribo nükleik asit
- EKO:** ekokardiyografi
- EF(%):** ejeksiyon fraksiyonu oranı
- ESR:** eritrosit sedimentasyon hızı
- FCGR2A:** *Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-a gene*
- GWAS:** *Genome Wide Association Studies*
- HLA:** *Human Leukocyte Antigen*
- IL-6:** interlökin-6
- ITKPC:** İnositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz geni
- IVIG:** intravenöz immunglobulin
- iNOS:** indüklenabilir nitrik oksit sentaz enzimi
- KAA:** koroner arter anevrizması
- KH:** Kawasaki hastalığı
- KS:** kortikosteroid
- LAD:** sol ön inen arter
- LAP:** lenfadenopati
- LCx:** sol sirkumfleks arter
- LMCA:** sol ana koroner arter
- LMP:** Luminal miyofibroblastik proliferasyon
- MMP-9:** matriks metalloproteinaz-9
- MPZ:** metilprednizolon
- mRNA:** *messenger RNA*
- NF-κβ:** *Nuclear Factor kappa β*

NFAT: *nuclear factors of activated T- cells*

NHLBI: *National Heart, Lung, ve Blood Institute*

NO: nitrik oksit

PCR: *Polimerase Chain Reaction*

RCA: sağ koroner arter

RNA: ribo n÷kleik asit

SNP: *single-nucleotide polymorphism*

SNV: *single-nucleotide variant*

TGF- β : *transforming growth factor- β*

TLR: toll-like resept÷r

TNF- α : t÷m÷r nekrozis fakt÷r- α

VUS: *Önemi bilinmeyen varyant*

WES: T÷m ekzom dizileme (*Whole Exome Sequencing*)

YND: Yeni Nesil Dizileme

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Lümen çaplarına göre anevrizma sınıflaması	15
Tablo 2. Z skoruna göre anevrizma sınıflaması	16
Tablo 3. Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısına giren hastalıklar	18
Tablo 4. Risk skorlarına ait puanlama kriterleri ve tanımlanmış hassasiyet değerleri	23
Tablo 5. Yeni Nesil Dizileme platformlarının genel özellikleri	25
Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik verileri	37
Tablo 7. Koroner arter anevrizması gelişimi açısından hastaların demografik verileri	38
Tablo 8. IVIG tedavisine yanıt açısından hastaların demografik verileri	38
Tablo 9. Tanı kriterlerinin hastalardaki görülme sıklıkları.	40
Tablo 10. Koroner tutulum varlığına göre laboratuvar bulgularının merkezi eğilim ölçüleri	43
Tablo 11. IVIG tedavi yanıtınlığına göre laboratuvar bulgularının merkezi eğilim ölçüleri	44
Tablo 12. Varyantların frekansları ve KAA gelişimiyle ilgili risk analizi	47
Tablo 13. Varyantların frekansları ve IVIG direnciyle ilgili risk analizi	48

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Koroner arter lezyonu gelişim evreleri.....	10
Şekil 2. İntravenöz immunglobulin (IVIG) etki mekanizmaları	19
Şekil 3. Yeni Nesil Dizileme sistem akışı	31



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH), ateş, bilateral noneksudatif konjonktivit, dudak ve ağız mukozasında eritem, ekstremitte periferinde değişiklikler, döküntü ve servikal lenfadenopati ile karakterize çocukluk çağının akut febril sistemik bir vaskülitidir [1-3]. Genellikle 5 yaş altında görülen hastalığın, tedavi edilemediği takdirde %15 – 25 oranında koroner arter anevrizması (KAA) veya ektazi geliştirdiği bildirilmektedir [3]. Akut dönemde miyokardit ve aritmilere, sonraki dönemlerde ise miyokard infarktüsüne ve KAA ile stenozuna bağlı ani kardiyak ölümlere neden olabilen KH önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmekte olup, erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı komplikasyon riski, morbidite ve mortalite oranları önemli derecede azalmaktadır [1-4].

Kawasaki hastalığı tanısı klinik kriterlere göre konulmakta olup, hastalığın etiyolojisi bilinmemektedir. Serolojik ve immünolojik çalışmalarda herhangi bir mikroorganizma saptanamamışsa da, enfeksiyonların sık olduğu aylarda hastalığın daha fazla görülmesi, vaskülitin çeşitli etkenler tarafından tetiklendiğini, Asya kökenli ve Japonlar gibi belli popülasyonlarda sıklığının artması da genetik faktörleri düşündürmektedir [3,5-9]. Bu hususta şimdiye dek *ITPKC*, *CASP3*, *CD40*, *BLK* ve *FCGR2A* gibi birkaç yatkınlık lokusu ve bazı kromozomal bölgeler tanımlanmıştır [10-13].

Çalışmamızda birincil hedef; başta hastalığın en ciddi bulgusu olan kalp tutulumu (KAA vd.), hastalığın görülme yaşı ve riskleri ile tedaviye direnç durumları açısından var olduğu düşünülen genetik yatkınlığı somut olarak gösterebilmektir. Bu amaçla Kanuni Sultan Süleyman SUAM kliniğimizde 2010-2019 yılları arasında KH tanı kriterlerine uyan, yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalardan randomize seçilen bir grupta, değiştiği zaman bu hastalığa neden olması olası yeni genetik nadir varyantlar, tüm ekzom dizileme tekniği kullanarak ortaya konuldu. Ek olarak tüm hastalara ait veriler, KH epidemiyolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları, komplikasyon gelişimi ve tedavi yanıtı açısından geriye dönük analiz edildi.

Genomik çalışmalar ile elde ettiğimiz bulgular önümüzdeki süreçte, gerek hasta materyalleri (kan, cilt biyopsisi) gerek Zebra balığı gibi in vivo modeller

kullanılarak fonksiyonel çalışmalarla desteklenecek, mümkün olabilecek tedavi seçenekleri araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kawasaki hastalığı; ateş, ekstremitte periferindeki değişiklikler, polimorfik ekzantem, bilateral konjonktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır [3,14]. İlk olarak 1967'de Japonya'da Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmıştır [1,15]. İlk tanımlandığı yıllarda “Akut Ateşli Mukokutanöz Lenf Nodu Sendromu” adı ile anılan hastalık sıklıkla infantları ve küçük çocukları etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen, kendini sınırlayan, akut febril bir vaskülitir [16].

Hastalıktan ölen çocukların %20 – 25'inin otopsisinde KAA ve anormalliklerinin görülmesi ile ciddiyeti anlaşılmıştır. İlk 10 gün içinde tedavi edilemeyen olguların %15 – 25'inde, tedavi edilenlerin ise %4'ünde koroner arterlerde tromboz, stenoz ve bunlara bağlı olarak miyokard infarktüsü ile ölüme neden olabilen KH, önemli bir sağlık sorunudur [2,7].

Kawasaki hastalığı, çocukluk çağı vaskülitlerinin %9'unu oluşturur ve ülkemizde Henoch-Schönlein vaskülitinden sonra en sık görülen vaskülit nedenidir [17]. Aynı zamanda gelişmiş ülkelerde çocuklarda görülen edinsel kalp hastalıklarının en sık sebebi KH'dir [2,3,16,18,19]. İlk tanımlandığından bu yana 50 yıldan uzun süre geçmesine rağmen halen spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanan kriterlere göre konulur. Laboratuvar bulguları ise tanıyı destekleyici olarak işlev görmektedir [20,21].

2.1.2. Epidemiyoloji

Kawasaki hastalarının %80'i 5 yaş altı, %50'si 2 yaş altı çocuklardır [22,23]. Üç aydan küçük ve beş yaşından büyük çocuklarda daha nadir rastlanılmakta fakat bu çocuklarda KAA gelişme riski daha yüksek izlenmektedir [23].

Bütün popülasyonlarda ve tüm dünyada görülebilmesine rağmen KH insidansı, farklı etnik gruplar arasında ve bölgeden bölgeye dramatik olarak değişmektedir. Asya kökenlilerde ve özellikle Japonlarda daha sık olarak bildirilmekte olup, Asya ve Asya kökenli-Amerikalılarda hastalığın daha sık görülmesi genetik

yatkınlığı düşündürmektedir [3]. Japonya’da 2014 yılında rapor edilen insidans, beş yaşın altındaki 100.000 çocukta yılda 308 oranıyla tespit edilmiş en yüksek seviyeye ulaşmıştır [23]. Bir başka deyişle Japonya’da her 65 çocuktan birinde beş yaşına kadar KH görülmektedir [24]. Bildirilen en yüksek ikinci oran ise Güney Kore’de 2014 yılında beş yaş altı çocuklarda 199,7 / 100 000 iken [25], Tayvan 2010 yılında beş yaş altı çocuklarda 82,8 / 100 000 ile üçüncü sırada gelmektedir [26]. Ağırlıklı olarak Asya kökenli olmayanların oluşturduğu toplumlardaki sıklık ise genelde yine beş yaş altı çocuklar için 10 – 20 / 100 000’dir [27]. Kuzey Amerika, Avustralya, Avrupa’da beş yaş altı çocuklarda KH insidansı 4 – 25 / 100 000 saptanmıştır [28-31]. Pek çok Avrupa ülkesinde insidans <16 / 100 000 olarak rapor edilmiştir [28]. Amerika’da 18,1 / 100 000, Kanada’da ise 21,9 / 100 000 bulunmuştur [28,32].

Kawasaki hastalığı mevsimsel dağılım gösterir. En fazla olgu Japonya’da Ocak ve Temmuz aylarında, Kore’de benzer şekilde Aralık–Ocak ve Haziran–Temmuz aylarında, Tayvan’da Mayıs–Haziran aylarında, Amerika’da kış ve ilkbahar aylarında görülmektedir [26,28,33,34]. Ülkemizde KH’nin görülme insidansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Kawasaki hastalığı erkek çocuklarda kızlara oranla (E/K: 1,5 – 1,7) daha sık görülmektedir. Japonya’da yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, ebeveyn veya kardeşinde KH öyküsü olan çocuklarda genel popülasyona kıyasla daha yüksek insidans saptanmıştır [35]. Kawasaki hastalığı olan bir kardeşin bulunması hastalığa yakalanma riskini on katına çıkarırken, ikiz kardeşlerden birinde KH olması durumunda diğlerinin KH’ye yakalanma riskinin 100 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [5]. Hastalığın tekrarlama riski %3 olarak bildirilirken, %1 olguda aile öyküsü pozitifdir. [5].

Japonya’da KH’nin mortalite oranı %0,08 iken Amerika Birleşik Devletleri’nde hastane içi mortalite yaklaşık %0,17’dir [3,5,6]. Mortalite çoğunlukla ateşin başlangıcından 15 – 45 gün sonra izlenmektedir. Bununla birlikte sonraki yıllarda KAA ve stenoza bağlı ani kardiyak ölüm izlenmektedir [3,5].

2.1.3. Etiyoloji

Kawasaki hastalığı etiyojisi günümüzde hala tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Hastalığın gelişimi konusunda yıllar boyunca birçok teori öne sürülmüştür. Bugün eldeki veriler ışığında, KH için altta yatan bir genetik yatkınlık olduğuna ve bilinmeyen enfektif bir nedenle etkileşim sonrası tetiklenen anormal immün yanıt sonucunda hastalığın geliştiğine inanılmaktadır [36].

2.1.3.1. Genetik yatkınlık

Mevcut kanıtlar genetik faktörlerin KH gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda KH prevalansı, Japonya, Güney Kore ve Tayvan'da diğer Asya dışı ırklara göre ve benzer şekilde ABD'de yerleşik Asya ırklarında nüfusun geri kalanına göre oldukça yüksek saptanmıştır [29]. Örneğin; Amerika'nın Hawaii eyaletinde yapılmış bir çalışmada, yerleşik nüfus içindeki Kafkas kökenli çocuklarda KH insidansı 13 / 100 000 iken, Japon çocuklar arasında 210 / 100 000 olduğu görülmüştür [29]. Japonya'daki çocuklarda, hastalık gelişme riskinin, genel popülasyona göre, kardeşinde KH olması durumunda 10 kat, ebeveynde KH öyküsü bulunması durumunda ise 2 kat kadar arttığı bildirilmiştir [35,37,38]. Ailesel yatkınlık ve ırklar arasındaki bu farklılıklar, genetik faktörlerin KH patogeneğinde güçlü bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hastalığın genetik temeli üzerine yapılmış ilk çalışmalarda, *HLA (Human leukocyte antigen)* üzerine odaklanılarak *HLA-DRB1*, *HLA B5*, *Bw51* ve *Bw44*'ün KH duyarlılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [39]. KH ile ilgili aday genleri tespit etmek için halen birçok araştırma devam etmektedir. Bu araştırmalar sadece KH'ye yatkınlık genlerini tanımlamak için değil, aynı zamanda etiyopatogeneze ilişkin bilgi sağlamak için de yapılmaktadır [40]. KH ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilen ve en çok çalışılan genler inositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz (*ITPKC*), kaspaz-3 (*CASP3*), B lenfosit kinaz (*BLK*), *CD40* ve *HLA*'dır. Söz konusu genlerin işlevleri ile patogeneze etkileri arasında kurulan ilişkiye tartışma kısmında değinilecektir.

2.1.3.2. Enfeksiyonlar

Etiyojisi tam olarak aydınlatılamayan KH'de genetik açıdan duyarlı bir bireyde immün sistem aktivasyonunun ardından enfeksiyöz bir ajanın tetikleyici

olduğu düşünülmektedir [41]. KH'nin epidemik bir paterni olması ve sıklığının genel olarak kış ve bahar aylarında artış göstermesi, semptomların enfeksiyöz hastalıklara benzemesi bu teoriyi desteklemektedir [9]. KH 1 – 3 hafta arasında kendiliğinden geriler ve hastalığın görülme yaşı enfeksiyonlara duyarlılığın en yüksek olduğu 6 ay – 5 yaş arasındır [42]. Vakaların 6 ay altı bebeklerde daha nadir görülmesi, bu dönemde pasif bağışıklık sağlayan ve tedricen azalan maternal antikorların varlığına bağlanabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda, bakteriyel süperantijenlerin KH'ye neden olabileceği ileri sürülmüştür. Süperantijen teorisi, temelde iki grubun çilek dili, el ve ayaklarda soyulma gibi klinik bulguların benzerliğine dayanmaktadır [42]. Stafilokoksik toksik şok sendromu toksininin (TSST-1) ve streptokok piyojenik toksinlerinin, KH oluşumuna yol açabilecek bir immün yanıtı başlatan süperantijenler olarak etki edebileceği düşünülmüştür [43]. Bir başka çalışmada ise bu teoriyi destekleyen, süperantijenlere karşı geliştirilen IgM artışı gösterilmiştir [44]. Süperantijenlerin T hücre reseptörünün $V\beta$ bölgesine bağlandıkları ve KH'de yükseldiği tespit edilen *IL-6*, *TNF- α* , *TGF- β* gibi immünolojik mediyatörlerin salınımını indükledikleri öne sürülmüştür [45]. Ancak KH gelişiminde aracılık ettiği düşünülen bu bakteriyel antijenlerin immün sistem aktivasyonu, direkt T hücreleri üzerinden mi yoksa T hücre aracılı B hücre farklılaşması yoluyla mı olduğu netliğe kavuşmamıştır [43].

Hastalığın etiyopatogenezinde viral etkenler de suçlanmıştır. Özellikle akut fazda herhangi bir akut viral enfeksiyondaki bulgulara benzer şekilde koroner arterlerde CD8⁺ T lenfositleri, IgA plazma hücreleri ve makrofaj infiltrasyonu saptanmıştır [43]. Bununla beraber CD8⁺ T lenfositlerin enfekte dokuya göçü sonrası periferik kanda CD4⁺ T lenfosit hakimiyeti vardır [43]. Bunun dışında KH vakalarının otopsilerinde, silyalı bronşiyal epiyel hücrelerinde RNA ve viral proteinlerin birikimiyle oluşan intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri izlenmiştir [43]. Bunlar KH'nin akut viral bir solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan düzensiz immün cevapla gelişebileceğini göstermiştir [39,43].

Şimdiye kadar, KH ile kesin bir şekilde ilişkili herhangi bir enfeksiyöz ajan bulunamamıştır. Bununla beraber, birçok vaka raporu *Mycoplasma pneumoniae* [46],

Sitomegalovirüs [47], adenovirüs, rinovirüs, enterovirüs [48], bocavirüs [49] gibi birçok viral ajanla KH'yi ilişkilendirmiştir.

2.1.3.3. İmmün cevap

Genel kanıya göre KH, immün cevabın düzensizliğinin bir sonucu olarak gelişir. KH ile otoimmün hastalıkların patogenezi arasında benzerlik olduğu öne sürülmüştür [50]. KH immünopatogenezinde temel olarak T lenfositleri ana mediyatör olan inositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz (*ITPKC*) aracılığıyla ön plandadır [51]. *ITPKC*, T lenfosit aktivasyonunun negatif düzenleyicisidir. *ITKPC* işlevinin kaybı sonucu, hastalarda T lenfosit aktivasyonunun artmasıyla sitokinlerin üretiminde artış görülür [51]. Onouchi ve ark., KH'ye yatkınlık ve koroner arter lezyonu gelişim riskiyle önemli derecede ilişkisi gösterilen 19q13.2 kromozomu üzerindeki *ITPKC* geninde fonksiyonel bir SNP olan *ITKPC3*'ü tanımladılar [11]. C alelinin KH'deki immün hiperreaktivasyondan sorumlu olabileceğini savundular. Wang ve ark., hastaların serum örneklerini inceleyerek Th1 ve Th2 hücrelerinin sitokin seviyelerini analiz ettiler [52]. Hastalarda IVIG öncesi artmış *IL-6*, *IL-20*, *IFN-γ* (*interferon γ*) ve *TNF-α* seviyeleriyle beraber tedavi sonrasında hızlı bir düşüş olduğunu gösterdiler [52]. Son yıllarda yapılan araştırmalar KH'nin akut fazında Th (yardımcı T hücreleri) ve Treg hücreleri (düzenleyici T hücreleri) arasındaki dengenin bozulduğunu göstermiştir. Th17 hücreleri, nötrofil, monosit ve fibroblastları aktive ettikten sonra *IL-6*, *TNF-α* ve *IL-8* gibi sitokinleri salgılayan pro-inflamatuar hücrelerdir [50,53]. Treg hücreleri ise, inflammatuar ve otoimmün hastalıkların progresyonunu kontrol etmek için *IL-10* ve *TGF-β* gibi sitokinlerin salgılanmasıyla çalışan anti-inflamatuar sınıftadır. Jia ve ark., KH'nin akut fazında, Th17 hücreleri ile salgıladığı sitokinlerin (*IL-17*, *IL-6* ve *IL-23*) önemli ölçüde arttığını, bununla birlikte Treg hücreleri ve transkripsiyon faktörü düzeyinin (*FoxP3*) ciddi düşüşünü göstermiştir [53,54].

Lee ve ark., nakavt fare modelleri ve antikorlar kullanılarak KH patogenezinde *IL-1*'in kritik rolünü göstermiştir [55]. Bu gelişmeden ilhamla KH tedavisinde *IL-1R* antagonisti (*Anakinra*) kullanımı için başlanan klinik çalışmalar şu anda IIa fazındadır [56].

Başlangıçta T lenfositleri, sonrasında da monosit/makrofajlar tarafından ikinci kez salınan *TNF-α*, KH'nin inflammatuar gelişim sürecine aracılık eden anahtar

sitokinlerden biridir [35]. Adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasıyla endotel hücre aktivasyonu kolaylaşır ve lökosit-endotel etkileşimi için gerekli kemokinlerin salınımı indüklenir [35]. *TNF-α* ayrıca, damar duvarında elastinin parçalanmasıyla anevrizma oluşumuna yol açan *MMP-9*'u (*matriks metalloproteinaz-9*) da aktive eder. Bu nedenle, KH gelişen çocuklarda *TNF-α* blokerlerinin kullanımı, anevrizma oluşumunu engelleyen bir strateji olabileceği gibi klinik denemeleri devam etmektedir [51].

Kawasaki hastalarında artan *nitrik oksit (NO)* üretiminin IVIG tedavisi ile hızla düştüğü gösterilmiştir [56]. *NO*'nun endotelin normal gerilimini koruduğu bilinmektedir. Yüksek *NO* konsantrasyonları ise damar duvarında dilatasyona ve anevrizmatik lezyonlara yol açabilir [57]. Bu gelişmeye sırasıyla miyokarda, endotelial düz kas hücrelerinde, lökositlerde ve inflamatuvar hücrelerde yükselerek *NO* artışına neden olan, indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi (iNOS) aracılık eder [56,58].

2.1.4. Patofizyoloji

Kawasaki hastalığı özellikle küçük ve orta arterleri tutan akut sistemik febril bir vaskülitir ve en önemli komplikasyonların başında KAA gelir. Söz konusu arteritler ateşin yükselmesinden yaklaşık 8 – 9 gün sonra gelişir. KAA gelişiminin ilk basamaklarını, intima ve media tabakasında ödem oluşumu ile iç ve dış elastik laminanın kısmi rüptürü oluşturur. Arter duvarı da, özellikle diyastolik fazda damar içi basıncı destekleyemez, dolayısıyla oluşan distansiyon ve deformasyon anevrizma gelişimine yol açar.

Hastalık patolojik açıdan üç döneme ayrılır:

- 1) Akut faz
- 2) Subakut / kronik faz
- 3) İyileşme evresi (Luminal miyofibroblastik proliferasyon)

2.1.4.1. Akut faz ve doğal bağışıklık

Akut faz, doğal bağışıklık cevabının geliştiği ve ateşin belirgin olduğu dönemdir. Kendi kendini sınırlayan tek evre olup ortalama 2 hafta sürer. Nötrofil ve

makrofajların baskın olduğu “*nekrotizan vaskülit*” ile karakterizedir. Endotelden başlayan değişiklikler adventisya tabakasına ilerler. Nekrozun kademeli olarak adventisyada oluşturduğu harabiyet, ektazi ve anevrizma oluşumuyla sonuçlanır [2]. Trombositler ikinci haftada prokoagülan etki gösterirler. Yapılan ileri araştırmalar, nötrofillerin damar duvarına göç etme ve nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NETs) yoluyla hücre ölümüne yol açma kararında aktive trombositlerle etkileşimin gerekli olduğunu göstermiştir [59].

2.1.4.2. Subakut / kronik faz ve edinsel bağışıklık

Hastalık başlangıcından 15 gün sonra başlayan vaskülitik dönemdir. Genelde 2 – 4 hafta sürer, nadiren aylar – yıllar boyu devam edebilir. Lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu hücreler lümeninden göç ederek adventisya tabakasını farklılaştırır [2].

Vaskülit oluşumunun ana aktörleri makrofaj ve lenfositlerdir. Bu hücrelerin infiltrasyonu iç elastik lamina veya mediadan başlar. İnflamasyonun gerilemesini takiben, farklı fenotipteki makrofajlar (myeloid süpresör hücreler ve monositik dendritik hücreler), çeşitli sitokinlerin salınımı ile edinsel bağışıklık basamaklarını tetikler. Bu sayede miyofibroblastların çoğalması ve güçlü fibrotik sitokinlerin (*IL-4* ve *IL-13*) üretimiyle karakterize olan son evreye geçilir.

Doğal ve edinsel bağışıklığın, KH patogeneğinde birlikte rol oynaması nedeniyle, düzenleyici fonksiyonlarla ilgili çeşitli genler üzerinde (*ITPKC*, *BLK*, *FcGR2A*) farklı polimorfizmlerle ilişkiler kurulmaktadır [50,53,54,60-63].

2.1.4.3. İyileşme evresi

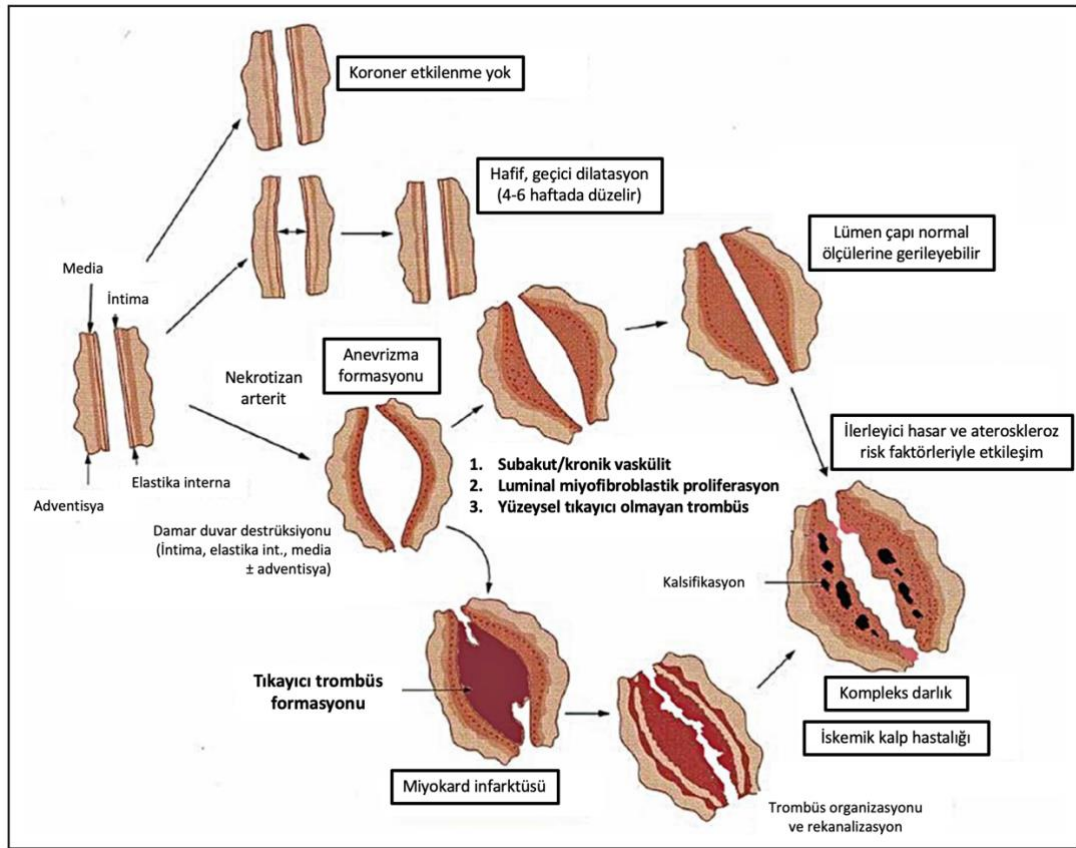
Luminal miyofibroblastların proliferasyonu (*LMP*) ile karakterizedir. İlk iki haftada başlar ve aylar – yıllar boyunca devam eder. *LMP* sonucu oluşan konsantrik kitle zaman içinde lümen obliterasyonu ile ilerleyici arteriyal stenoza yol açabilir [2].

Patolojik seyir hastanın koroner arterlerinde oluşan hasarın derecesine bağlıdır. Hafif dilate ve inflamasyon şiddeti az olan arterler, tamamen normale dönebilir. Geniş sakküler anevrizmalarda, intima media ve elastik tabaka geri dönüşümsüz hasara uğramıştır. Geriye kalan adventisyada rüptür veya trombüs gelişebilir. Trombüs sonrasında organize, rekanalize ya da kalsifiye olabilir. Tunica

medianın kısmen korunduğu fusiform anevrizmalarda da benzer şekilde trombüs ya da LMP sonucu ilerleyici stenoz izlenebilir. Geniş anevrizmalarda, LMP veya mural trombüsün tabakalaşması sonucu lümen çapı azalacağından “iyileşme” izlenimi alınabilir. Dev anevrizmalarda, mediaya ait katmanların neredeyse tümü kaybolmuştur. Kalan adventisyal tabaka üzerine art arda trombüsler yerleşerek organize ve kalsifiye olurlar. Dev anevrizmalar, ateş başlangıcından sonraki 2 – 3 hafta içinde rüptüre olabilirken, sonraki dönemde bu ihtimal azalır [2].

Koroner arter lezyonu oluşan tüm hastalarda, akut veya ilerleyici tromboz gelişimi ya da LMP’nin neden olduğu stenozla bağlı olarak miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm görülebilir [64]. Anevrizma gelişim fazları Şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1. Koroner arter lezyonu gelişim evreleri



AHA (American Heart Association) 2017 Kawasaki kılavuz görsellerinden alınarak modifiye edilmiştir
Kaynak: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000484>

2.1.5.1. Temel klinik bulgular

a) **Ateş:** Genellikle 39 – 40 derece aralığında olup, remittan karakterde seyir gösterir. Genelde IVIG infüzyonunun bitimini takip eden 36 saat içinde normale geriler. Tedavisiz kalan vakalarda ortalama 11 gün, maksimum 3 – 4 hafta boyunca devam eder. IVIG’e rağmen ateşin gerilemediği durumlarda hasta IVIG dirençli kabul edilir ve ileri tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulur.

b) **Konjonktivit:** Bilateral bulbar eksüdatif olmayan konjonktivit genellikle ağrısızdır ve ateş başlangıcından kısa süre sonra oluşur. Bulbar konjonktiva ve iris etrafındaki avasküler bölgede (limbus sınırına kadar) tutulum gösterir. Hafif akut iridosiklit veya ön üveit, biyomikroskop (yarık lamba) ile teşhis edilir; hızla iyileşir ve genelde ağrı ya da fotofobi eşlik etmez.

c) **Dudak ve ağız mukozasında eritem:** Dudaklarda eritem, kuruluk, soyulma, çatlama, kanama; ağız içinde ise orofarengeal mukozanın yaygın eritemi ve belirgin fungiform papillaların izlendiği “*çilek dili*” görülebilir.

d) **Ekstremitte değişiklikleri:** Avuç içi ve tabanlarda eritem, sıklıkla akut fazda el ve ayaklarda sert, bazen de ağrılı endurasyonlar görülür. Parmaklardaki soyulmalar genellikle ateş başlangıcından 2 – 3 hafta sonra periungual bölgeden başlayarak avuç içi ve tabanlara da ilerleyebilir. KH gelişiminden 1 – 2 ay sonra, tırnakta enine derin oluklanmalar (*Beau çizgileri*) oluşabilir [2].

e) **Döküntü:** Polimorfik ve nonspesifiktir. En yaygın form (%90) *diffüz makülopapüler döküntü* şeklindedir ve tipik olarak ateşin başlangıcından sonra 3 – 5 gün içinde gelişir. Bazen skarlatiniform (kızıl benzeri) eritrodermi ve eritema multiforme benzeri döküntüler halinde izlenebilir. Daha nadiren ürtikeryal, mikropüstüler ve püstüler erüpsiyonlar görülebilir. Tüm tipleri sıklıkla gövde ve ekstremitelerde yerleşimlidir ancak inguinal bölgede erken deskuamasyon ile seyreden döküntüler karakteristiktir. Büllöz ve veziküler döküntüler KH’de izlenmez [2].

f) **Servikal lenfadenopati:** Temel klinik bulgular arasında en az görülenidir. Genellikle tek taraflı, 1,5 cm’den büyük, ön servikal üçgende yerleşimli, fluktuasyon vermeyen sert kıvamda, bir veya daha fazla lenf nodu görülür. Antibiyotiğe yanıtıdır ve ilk klinik bulgu olduğu durumlarda bakteriyel lenfadenitlerle karışabileceği için tanıda gecikmeye neden olabilir.

2.1.5.2. Diğer klinik bulgular

Kawasaki hastalığı, orta ve küçük arterleri etkileyebilen akut sistemik bir vaskülit olduğundan, daha farklı klinik bulgulara da rastlanabilir. Akut fazda birçok doku ve organ, arteriyel ağaçta gelişebilecek bu inflamasyondan etkilenerek çeşitli semptomlara neden olabilir. Ama bu tutulumlar çoğunlukla koroner arterlerde görülür. Morbidite ve mortalite oluşumundaki önemi nedeniyle KH'nin en korkulan klinik komponenti KAA ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlardır.

Aşağıda KH'nin temel kriterleri arasında yer almayan diğer klinik bulguları sistemlere göre sıralanmış olup, daha sık görülenler *italik* yazılmıştır.

a) **Kardiyak sistem:** *Koroner arter tutulumu, perikardit, miyokardit, endokardit, aritmi, mitral / aort / triküspit yetersizliği (akut fazda), aort dilatasyonu (geç dönemde), kalp yetmezliği, şok.*

b) **Vasküler sistem:** Raynaud fenomeni, periferik gangren.

c) **Eklemler:** artrit veya artralji. (İlk hafta genelde küçük interfalangeal eklemleri, ikinci hafta ve sonrasında ise yük taşıyan diz ve ayak bileği eklemlerinde görülmesi daha muhtemeldir) [65].

d) **Sinir sistemi:** *sinirlilik* (Patognomonik değilse de KH'nin destekleyici bir semptomudur), *aseptik menenjit*, ensefalopati, nöbet, ataksi, sensörinöral işitme kaybı, geçici tek taraflı periferik fasiyal paralizi.

e) **Gastrointestinal sistem:** *ishal, kusma, karın ağrısı*, akut batın, hepatit, hidropik safra kesesi, akut pankreatit, kolestatik sarılık, retrofarengeal apseler (olguların %3,6'sında bildirilmiştir) [66,67].

f) **Cilt:** *BCG skarı* (BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*, aşılama bölgesinde eritem ve endurasyon) [68].

g) **Üriner sistem:** *steril piyüri*, proteinüri, üretrit, hidrosel.

h) **Solunum sistemi:** öksürük, rinore, yavaş gerileyen pnömoni, radyografilerde akciğer infiltrasyonları (Peribronşiyal ve interstisyel alanda tutulum sık, nodülerite ise daha nadirdir.)

i) **Hematolojik sistem:** Makrofaj aktivasyon sendromu. (Nadir görülür ve sıklıkla IVIG direnci ile ilişkilidir) [69].

2.1.6. Laboratuvar

Hastalığa spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Ancak bazı laboratuvar bulguları KH tanısını desteklemeye yarar veya klinik bulguların KH şüphesi uyandırdığı durumda tanıya yaklaşıma olanak sağlar.

Klinik deneyimlere göre hastalığın birinci haftasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve trombosit sayısının normal olması, KH için pek olası değildir.

Granülositlerin baskın olduğu lökositoz tablosu, KH akut fazı için tipiktir. Dolayısıyla düşük beyaz küre sayısı (lökopeni) veya lenfosit hakimiyeti, KH dışında alternatif tanıları düşündürür. Sıklıkla normokromik normositik bir anemi izlenir, ve inflamasyon geriledikten sonra kendiliğinden düzelir.

Akut faz reaktanı olarak sedimentasyon ve CRP artışı hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur, ancak artış dereceleri birbirleriyle tutarsız olabilir. KH’de inflamasyonun gerileme döneminde CRP, ESR’den daha hızlı normale döner. Ek olarak IVIG tedavisiyle de ESR artışı gözlenir. Bu nedenle tedavi takibinde ESR’nin azalması, IVIG’e yanıt göstergesi olarak görülmemelidir. Akut fazda tedavi yanıtı için CRP takibi daha değerlidir. Şiddetli klinik bir tabloya rağmen ESR’deki artışın minimal olması durumunda, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişimi açısından şüphe edilmelidir.

Trombositoz, KH için karakteristiktir, ancak genelde ikinci haftanın sonuna dek görülmez, üçüncü haftada ise pik yapar. (PLT_{ortalama}: $\approx 700.000/mm^3$) Artan trombosit sayısı çoğu vakada 4 – 6 haftada normale döner. Trombositopeni ise daha nadirdir, fakat hastalığın ilk iki haftasında gelişebilir. Trombositopeni aynı zamanda DİK gelişiminin bir bulgusu olabilir ve koroner arter tutulumu için bir risk faktörüdür. Artrit ile gelen KH hastalarına yapılan artrosentez materyali genelde, görünüm itibarıyla pürülan karakterde olup, biyokimyada normal glikoz düzeyi, hücre sayımında PLT: 125.000 – 300.000/mm³, gram boyama ve kültür sonuçları negatif sonuçlanmaktadır. Hastaların %40 – 60’ında hafif ve orta derecede serum transaminaz (AST, ALT) ve gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği, %10’unda ise hafif hiperbilirubinemi görülür [70]. Hipoalbuminemi, KH’de sıklıkla uzamış ve şiddetli akut faz ile ilişkili bulunmuştur.

Biyokimya bulguları arasında serum sodyum değeri sıklıkla azalmış bulunur (Na: <135 mEq/L). Hiponatremi artmış KAA riskiyle ilişkilendirilmiştir [71]. Lim ve ark., KH'li hastalarda serum sodyum düzeyi ile bazı inflamatuvar belirteçler (CRP, interlekin-6 gibi) arasında güçlü bir negatif korelasyon saptamışlardır [72]. Hiponatremi görülme nedeni tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Öne sürülen en olası mekanizma sitokin salınımı nedeniyle antidiüretik hormonun (ADH) osmotik olmayan sekresyonuna bağlı gelişmesidir. Birkaç çalışma, akut inflamasyon esnasında ADH salınımının IL-6 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) tarafından uyarıldığını doğrulamıştır [73].

Lipid profilinde trigliserid ve LDL düzeylerinde yükselme, HDL seviyesinde düşme görülebilir [74].

Tam idrar tetkikinde -KH için özgül olmasa da- %80 oranında piyüri saptanabilir. Bu piyüri üretra kaynaklı olup, hücreler mononükleer karakterdedir ve stikle lökosit esteraz reaksiyonu vermezler [75,76].

Endikasyon olup LP (lombar ponksiyon) yapılan hastalarda normal BOS glikoz ve BOS protein seviyeleri ölçülürken, $\approx$ %30 hastada mononükleer hücrelerin baskın olduğu pleositoz gözlenebilir [77].

Hastalık için halihazırda tanısal bir testin olmayışı nedeniyle serum ve idrarda hastalığa özgül biyobelirteç arayış çalışmaları devam etmektedir. Ancak henüz bakılanların hiçbirisi CRP ve ESR seviyelerindeki artıştan daha anlamlı bulunmamıştır. Miyokardiyal tutulumla seyreden hastaların bazılarında, kardiyak belirteç olarak bakılan NT-proBNP (N-terminal beyin natriüretik peptid öncülü) yüksek saptanmıştır. Fakat bu belirtecin KH için tanısal ayırım yeteneği zayıftır ve pozitiflik için kesme değeri net olarak tanımlanabilmiş değildir [78].

2.1.7. Ekokardiyografi

KH'de sekel başlıca kardiyovasküler sistem, özellikle de koroner arter tutulumu ile ilişkilidir. Bu nedenle kardiyak görüntüleme KH şüphesi taşıyan tüm vakaların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir [3]. Non-invaziv olması, proksimal sol ana koroner arter (LMCA) ve sağ koroner arter (RCA) anormalliklerinin tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle ekokardiyografi kardiyak değerlendirme yöntemi olarak ideal görüntülemedir. Hastalıktan

şüphelenilmesi durumunda en kısa sürede ekokardiyografik değerlendirme yapılması tavsiye edilmektedir.

Akut hastalık sırasında görülen koroner arter anomalileri, dilatasyondan, çeşitli sayı, boyut ve özellikteki anevrizmalara kadar uzanır. Tutulum ilk olarak proksimal segmentlerde meydana gelir ve daha sonra distale uzanır. Proksimal segmentlerde bazı anormallikler olmaksızın distal tutulum çok nadir olarak görülür. Ciddi dilatasyon veya anevrizma nedeniyle takip edilen hastaların %21’inde hastalığın ilk beş gününde; %80’inde ise hastalığın ilk 10 günündeki ekokardiyografide, perivasküler ekojenite artışı, parlaklık, ektazi ve koroner arter seyrinde normal incelmenin olmaması gibi bazı anormallikler görülmektedir [79]. Koroner arter bölgelerine göre anevrizma gelişme sıklığı, yüksekten düşüğe sırasıyla proksimal LAD ve proksimal RCA, ikisini takiben LMCA, LCx, distal RCA, daha nadiren de RCA ile arka inen arterin bağlantı noktası şeklindedir [2]. (*LAD: sol ön inen arter; LCx: sol sirkumfleks arter; LMCA: sol ana koroner arter; RCA: sağ koroner arter*)

Koroner arter anomalileri olan hastaların büyük kısmını dilatasyonu olan hastalar oluşturur. Dilatasyon; normal aralığın dışında luminal ölçümlerle birlikte maksimal Z skorunun < 2.5 olmasıdır [2]. Amerikan Kalp Derneği’nin (AHA) 2017 yılında yayınladığı rehberdeki lümen çapı ve Z skorlarına göre anevrizma sınıflaması *Tablo 1 ve 2’de* belirtilmiştir [2].

Tablo 1. Lümen çaplarına göre anevrizma sınıflaması

Derecelendirme	Tanım
Dilatasyon, küçük anevrizma	İnternal lümenin lokalize dilatasyonu veya internal lümen çapının <4 mm veya ≥5 yaş çocukta komşu segmentin ≤1,5 katından daha az genişleme olması
Orta anevrizma	İnternal lümen çapının 4 – 8 mm olması veya >5 yaş çocukta komşu segment çapının 1.5 – 4 katı genişleme olması
Geniş veya dev anevrizma	İnternal lümen çapının > 8 mm olması veya >5 yaş çocukta komşu segment çapının 4 katından fazla genişleme olması

Tablo 2. Z skoruna göre anevrizma sınıflaması

Anevrizma sınıflaması	Z Skoru
Tutulmuş yok	<2
Sadece dilatasyon	2 < Z skoru < 2.5 veya başlangıçta <2 iken, takipte Z skorunda ≥ 1 azalma
Küçük anevrizma	$2.5 \leq Z \text{ skoru} < 5$
Orta anevrizma	$5 \leq Z \text{ skoru} < 10$
Geniş veya dev anevrizma	Z skoru ≥ 10

2.1.8. Tanı

Kawasaki tanısı temel klinik bulgulara dayanan kriterlere göre konulur ve laboratuvar bulguları tanıya destekleyici olarak eşlik etmektedir. KH tanı tipleri ikiye ayrılır: Tipik / komplet / klasik KH ve inkomplet / atipik KH.

2.1.8.1. Tipik Kawasaki Hastalığı

Amerikan Kalp Derneği (AHA) 2017 kılavuzuna göre, tipik veya klasik KH tanısı; ≥ 5 gün süren ateşe ek olarak, 5 temel klinik bulgunun en az 4'ünün varlığı ile konulur. Bunlar: bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, dudak ve oral mukozadaki lezyonlar, ekstremitelerdeki değişiklikler, ciltteki döküntüler ve servikal lenfadenopati. (Bk. [Bölüm 2.1.5](#)) Ateşin başladığı gün “1. gün” olarak kabul edilmelidir.

KH'nin tipik tanısal bir özelliği ya da spesifik bir tanı testi olmadığından teşhisin klinik bulgulara dayanması problem oluşturmaktadır. Çünkü bahsi geçen bulguların oturması 1 – 2 haftayı bulabilir, dolayısıyla asıl önemli olan KH'den şüphelenmektir. Aksine klinik bulguların en az dördünün olduğu bir tabloda ateşin 4. gününde tanı konulması mümkündür ve tedaviye gecikmeden başlanmalıdır [2]. Hatta tecrübeli klinisyenler tarafından, -nadiren de olsa- ateşin henüz 3. gününde KH teşhisi konulmaktadır [2].

Tıbbi literatür son yıllarda inkomplet KH tanılarında artış olduğunu göstermektedir.

2.1.8.2. İnkomplet / Atipik Kawasaki Hastalığı

İnkomplet KH, ≥ 4 gün süren ateşi olan ve dörtten daha az kriterin karşılandığı, beraberinde karakterize laboratuvar veya ekokardiyografik bulgularla

şüphenin desteklendiği durumlar için tanımlanmıştır. Bu tip vakalara sıklıkla 12 – 24 ay altında süt çocukluğu döneminde rastlanır. Dolayısıyla, 6 aydan küçük ve nedeni açıklanamayan uzamış ateşi olan bebeklerde inkomplet KH'den şüphelenilmelidir [3].

Kawasaki hastalığı bazen atipik bulgularla seyredebilir. Bunlara örnek olarak; aseptik menenjit, konvülziyon, fasiyal paralizi, akut batın, akut pankreatit, kolestatik sarılık, artrit, pnömoni tabloları verilebilir [3].

AHA 2017 kılavuzuna göre; çocuklarda nedeni açıklanamayan uzamış ateşin ayırıcı tanısında, KH temel tanı kriterlerinin bir tanesinin varlığında dahi hastaya ekokardiyografi yapılmalı, KAA saptandığı takdirde tanı konulmalıdır. Buna ek olarak, KAA hastalığın birinci haftasının sonuna dek tespit edilemeyebileceğinden normal ekokardiyografi bulgusu KH tanısını dışlamaya yetmez [2].

Tipik ve inkomplet KH arasında laboratuvar bulguları ve kardiyak sekel oranları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen bazı anormal değerler, KH'den şüphelenmeye veya tanıyı desteklemeye yarayabilir.

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Klinik yaklaşımda tavsiye edilen öncelikle tüm enfektif olası nedenlerin dışlanmasıdır. Ancak eş zamanlı geçirilen viral veya bakteriyel bir enfeksiyonun tespiti, KH tanısından uzaklaşarak tedavinin geciktirilmesine neden olmamalıdır. Bununla beraber KH'de bakteriyel bir enfeksiyon varlığında tedaviye antibiyoterapi eklenmelidir.

Hastada IVIG'e cevaben ateşin gerilemiş olması, KH tanısını kesinleştirmez. Çünkü başka hastalıklarda da -örneğin sepsis- tedavi rejiminde IVIG kullanılabilir.

Son olarak KAA, KH için patognomonik değildir. Çünkü bazı enfeksiyon (örn: EBV) ve bazı inflamatuvar hastalıkların (örn: sistemik başlangıçlı JİA, Takayasu arteriti, PAN, SLE) akut ateşli fazında koroner anevrizma gelişmesi mümkündür [80,81]. Tablo 3'te KH için ayırıcı tanıda en sık karşılaşılan hastalıklar, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayanlar halinde listelenmiştir.

Tablo 3. Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısına giren hastalıklar

ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR	ENFEKSİYÖZ OLMAYAN HASTALIKLAR
• Viral enfeksiyonlar • Rubella • Adenovirus • Enterovirus • Sitomegalovirüs (CMV) • Epstein-barr virüs (EBV) • Parvovirus B19 • Human herpes virüs-6 (HHV-6) • Kızıl • Bakteriyel servikal lenfadenit • Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu • Toksik şok sendromu • Stafilokal haşlanmış deri sendromu • Kedi tırmığı hastalığı (bartonella) • Kayalık dağlar benekli ateşi • Tularemi • Leptospiroz	• İlaç hipersensitivite reaksiyonları • Stevens-Johnson sendromu • Juvenil idiyopatik artrit (JİA) • Serum hastalığı • Poliarteritis nodosa (PAN) • Sarkoidoz • Reiter sendromu • Akrodini (cıvaya karşı aşırı duyarlılık)

2.1.10. Tedavi

2.1.10.1. Akut Dönemde Primer Tedavi

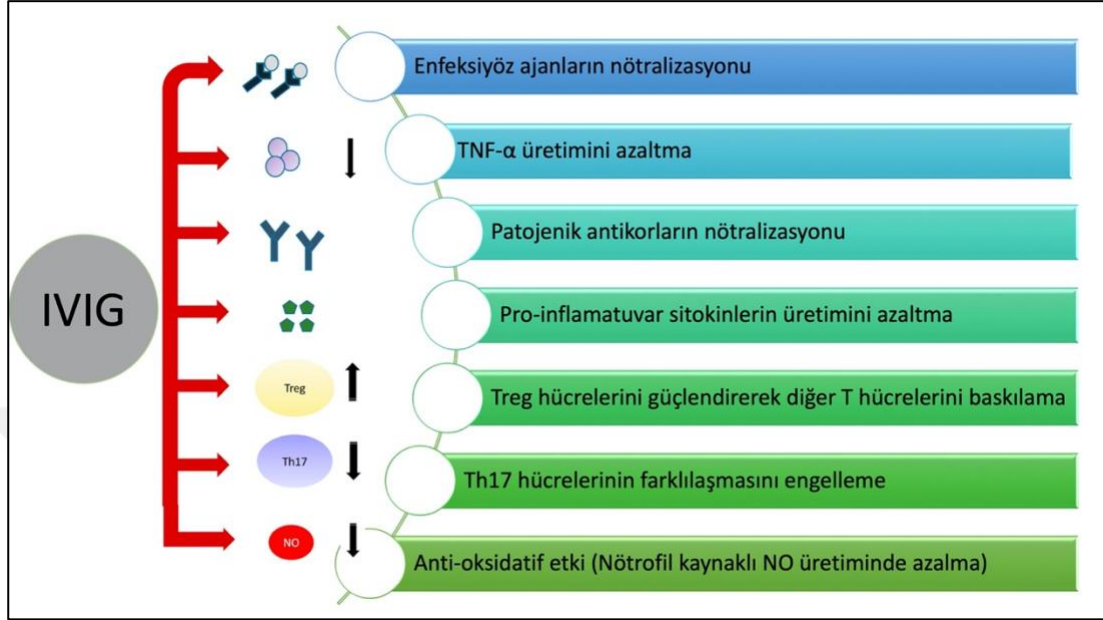
Akut dönemde tedavinin ana hedefi, inflamatuvar cevabı azaltmak, koroner arterlerde gelişebilecek lezyonların önüne geçmektir. KH’de başlangıç tedavisinin temelini, yüksek doz IVIG ve asetil-salisilik asit (ASA) oluşturur [82,83].

2.1.10.1.1. İntravenöz İmmunglobulin (IVIG)

Akut fazda uygulanan IVIG tedavisinin koroner arter lezyon gelişme prevalansını ciddi ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır [2,82,84]. Standart başlangıç tedavisi yüksek doz IVIG (2 g/kg, tek doz, 10 – 12 saatte IV infüzyon) ve aspirindir (80 – 100 mg/kg/gün, 4 eşit dozda, per oral) [2,85]. IVIG tedavisi, ateşin başlangıcını takip eden ilk 10 gün içinde mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır. KH tanısı konmuş ve ateş başlangıcından on gün geçmesine rağmen inflamatuvar cevabın sürdüğünü gösteren semptomları izlenen hastalara da IVIG tedavisi geciktirilmeden başlanmalıdır [2] Ancak ateşin gerilediği, laboratuvarın normale döndüğü, ekokardiyografik bulguların normal olduğu hastalarda IVIG gerekli değildir [2].

Kawasaki tedavisinde IVIG etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak anti-inflamatuvar bir etkisi olduğu görülür. Muhtemel mekanizmalar arasında sitokin üretiminin düzenlenmesi, patojen etken ve toksinlerin nötralizasyonu, düzenleyici T hücre aktivitesinin (Treg) güçlendirilmesi, antikor sentezinin

baskılanması sayılabilir [86]. Genel kabul gören etki mekanizmaları Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 2. İntravenöz immunglobulin (IVIG) etki mekanizmaları

IVIG 2 g/kg tek doz olarak 10 – 12 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Geçmişte Japonya ve ABD’de farklı tedavi rejimleri denenmiştir. Yapılan iki meta-analiz sonucunda, yüksek dozda tek sefer uygulama ile IVIG etkinliğinin en güçlü olduğu gösterilmiştir [82,84,87].

IVIG, havuzlanmış donör plazmasından elde edilen biyolojik bir üründür, ve muhtemelen üretim farklılıkları nedeniyle yan etkileri de çeşitlilik gösterir. Son yıllarda özellikle AB kan grubuna sahip bireylerde uygulanan IVIG tedavisi sonrası, Coombs pozitif hemolitik anemi geliştiği bildirilmiştir. Yine IVIG infüzyonu ardından aseptik menenjit görülebilir, ancak nörolojik sekel bırakmadan hızlı bir şekilde kendiliğinden iyileşir. Farklı IVIG ürünleri etkinliklerinin kıyaslandığı çalışmalar arasında ise çelişkiler mevcuttur [2].

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi canlı aşılar, yüksek doz IVIG aldıktan sonra 11 ay ertelenmelidir. Bununla beraber kızamık maruziyeti riski olan çocuklarda takvimden daha erken aşı uygulanabilir ve sonrasında bakılan serolojik bağışıklık yanıtına göre IVIG tedavisi üzerinden geçen 11 ay ardından aşı tekrarlanabilir [88].

Japon verilerine göre IVIG tedavisine rağmen KH'de hastaların %20'sinde geçici koroner arter dilatasyonları (proksimal LAD ve proksimal RCA'da) görülürken, %5 hastada KAA (Z skoru $\geq 2,5$), %1'inde ise dev anevrizma gelişmektedir [84]. Z skorlamasına göre dilatasyon için kesme değeri ≥ 2 olduğunda hastaların %30 gibi büyük bir kısmı bu sınıfa girer [2].

2.1.10.1.2. Aspirin

Asetilsalisilik asit (ASA), KH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. ASA'nın önemli antinflamatuar etkiye (yüksek dozlarda) ve antitrombotik aktiviteye (düşük dozlarda) sahip olmasına rağmen, koroner anormalliklerin gelişme sıklığını yeterli düzeyde azaltamadığı görülmüştür. Hastalığın akut evresinde, ASA oral yolla dört eşit doza bölünerek uygulanır [2]. Ancak ASA tedavi dozu ve süresi ülkelere göre değişmektedir. Amerika'da 80 – 100 mg/kg/gün, Japonya ve Batı Avrupa'da 30 – 50 mg/kg/gün dozunda uygulanmaktadır. Bu dozlardan birinin diğerine üstünlüğünü gösteren veri yoktur [2]. Yüksek doz ASA tedavisi çoğu merkezde ateş düştükten 48 – 72 saat sonrasına kadar verilirken, bazı klinisyenler hastalığın 14. gününe kadar yüksek doz tedavinin sürdürülmesini önermektedir. Yüksek doz ASA tedavisinin ardından, antitrombotik aktivitenin izlendiği düşük dozda ASA (3 – 5 mg/kg/gün) başlanır ve hastalığın başlangıcından sonraki 6 – 8 hafta boyunca koroner arterlerde tutulum olmadığı gösterilene kadar devam edilir [2]. Uzun süre aspirin tedavisine gereksinimi olan 6 aydan büyük hastalara, Reye sendromu gelişme riskine karşı her yıl influenza aşısı yapılması önerilmektedir.

Reye sendromu, su çiçeği veya influenza virüsü ile aktif enfeksiyon geçirdikleri sırada aspirin alan çocuklarda oluşan bir risktir ve KH sonrası uzun süre yüksek doz ASA alan hastalarda da bildirilmiştir [89]. Antitrombotik etki için düşük dozda kullanılan aspirin ise, Reye sendromu gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Başvuruda KH ile su çiçeği veya influenza birlikteliği saptanan vakalarda, aspirin olmadan yüksek doz IVIG uygulanması ve ateşin düşürülmesi amacıyla başka antipiretik ilaçların (asetaminofen vd.) kullanımı düşünülmelidir. Tromboz riski açısından da alternatif bir antiplatelet ajan en az iki hafta süreyle verilmelidir [2].

2.1.10.2. Diğer Tedaviler

IVIG direnci olan veya IVIG'e yeterli yanıt alınamayan hastalar için net bir tedavi prensibi yoktur. Literatürde dirençli olgularda ikinci bir IVIG dozu [19], pulse metilprednizolon [90], infliksimab [91,92], siklosporin [93], siklofosamid, metotreksat [94], plazmaferez [95] gibi tedavilerden yarar gördüğü bildirilmiştir.

Kortikosteroidler (KS): Kawasaki hastalığının tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı sık tartışılan konuların başında gelmektedir. Furusho ve ark. [84] tarafından ilk kez 1984 yılında KH tedavisinde IVIG kullanımı bildirildiği tarihe kadar steroidler yaygın şekilde kullanılmakta idi. Kato ve ark., [96] 17 hastayı içeren çalışmalarında, tek başına KS kullanımının %65 oranında KAA gelişimiyle sonuçlandığını göstermişlerdir. Buna dayanarak tek başına KS kullanımı kılavuzlarda önerilmemiştir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek riskli veya IVIG dirençli olgularda KS tedavisinin, koroner arter lezyonu gelişme ihtimalini düşürdüğü, hastanede yatış ve ateş süresini kısalttığı, CRP, ESH ve diğer inflamatuvar belirteçlerin düzeyini azalttığı, IVIG tekrar dozu veya diğer farmakolojik ajanlara gereksinimi azalttığı bildirilmiştir [97-103].

Kortikosteroid (KS)'lerin kullanımı ikinci veya daha fazla IVIG kürüne rağmen ateşi düşmeyen hastalar ile sınırlandırılmıştır [104]. KS'ler birçok merkezde IVIG dirençli vakalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır [98]. Yüksek dozda (30 mg/kg/gün) intravenöz metilprednizolon (MPZ) veya düşük dozda (0,5 – 2 mg/kg/gün) oral prednizolon olarak verilebilir [99].

Günümüzde IVIG dirençli olgularda tedavi konusunda henüz net bir görüş birliği yoktur. Bazı vakalarda IVIG sonrası KS'ler kullanılırken, bazı vakalara ikinci kez IVIG verilmektedir. IVIG dirençli hastaların 2/3'ü ikinci doz IVIG'e yanıt verirken, bazı çalışmalarda IVIG dirençli olgularda pulse MPZ tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir [105,106].

IVIG direncinde kullanılan ilaçların klinik etkinliklerine ilişkin sonuçlara ve geliştirilen diğer tedavi yöntemlerine tartışma bölümünde değinilecektir.

2.1.11. Kawasaki Hastalığında Risk Skorlamaları

Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların klinik seyri oldukça değişkendir. Tedavide kullanılan IVIG sonrası bazı hastalar tamamen iyileşmekte iken bazı hastalar

IVIG dirençli olarak tanımlanmakta ve ikinci kez IVIG ve/veya KS'ler tedaviye eklenmektedir. Hastaların yaklaşık %10 – 20'sinde IVIG tedavisi sonrası ateş devam etmekte ve bu hastalar IVIG dirençli olarak tanımlanmaktadır [36,101,107]. Tedaviye yanıtızlık durumunda anevrizma gelişim sıklığında ciddi artış olması IVIG direncinin klinik önemini artırmaktadır. Hangi hastanın IVIG dirençli olacağını, hangi hastada koroner tutulum olacağını ön görmek hemen her zaman mümkün olmamakla birlikte bazı skorlamaların bu konuda yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Bugüne kadar farklı araştırmacıların geliştirdiği en çok tanınan risk skorlama sistemleri *Tablo 4*'te özetlenmiştir.

2.1.12. Uzun Süreli İzlem ve Komplikasyonlar

Kawasaki hastalığının prognozu koroner arter tutulumunun varlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Erken dönemde IVIG ile tedavi edilen hastalarda koroner arter lezyonu insidansı %5'in altına düşmüş ve yalnızca %1'inde dev anevrizma gelişmiştir [108].

Koroner anevrizmalar, etkilenmiş arteriyel segmentlerin yarısından çoğunda miyofibroblastların proliferasyonu ile normal lümen çapına gerilemektedir. Bununla birlikte, bu segmentlerde regresyon sonrası bile endotel disfonksiyonu devam eder [108]. Anevrizmaların proksimal ve distal uçlarında zamanla stenoz gelişebilir ve miyokardiyal iskemi riski artabilir. Dev anevrizmalarda stenoz gelişme riski, küçük lezyonlara göre daha yüksektir.

Uzun süreli izlemin amacı kardiyovasküler sağlığı maksimum düzeyde koruyarak trombozu ve miyokardiyal iskemiye önlemektir. KAA olan hastalarda subakut / kronik fazda devam eden vaskülit ve iyileşme evresindeki LMP süreçlerini hedef alan özel tedaviler yoktur.

Koroner arter anevrizması olan hastalarda, kardiyolojik takip, tutulumun derecesine göre planlanır. Koroner arter yapısının ve fonksiyonunun belirlenen aralıklarla değerlendirilmesi gerekir. AHA'nın 2017 yılında yayınladığı rehberde bu konuya ayrıntılı olarak algoritmalarla değinilmiştir [2].

Tablo 4. Risk skorlarına ait puanlama kriterleri ve tanımlanmış hassasiyet değerleri

Skor	Kriter	Puan	Yorum	İlgili tahmin	
				IVIG direnci	Koroner tutulum
Kobayashi	Na $\leq$ 133 mmol/l	2	$\geq$ 4 puan: yüksek risk 0-3 puan: düşük risk	D: %86 Ö: %68	–
	Tedavi başlangıcında hastalık süresi $\leq$ 4	2			
	AST $\geq$ 100 IU/L	2			
	Nötrofil $\geq$ %80	2			
	CRP $\geq$ 10 mg/dl	1			
	Yaş $\leq$ 12 ay	1			
	Trombosit sayısı $\leq$ 300000/mm ³	1			
Harada	WBC $>$ 12000/ mm ³	1	$\geq$ 4 puan: yüksek risk 0-3 puan: düşük risk	–	D: %90 Ö: %51
	Trombosit sayısı $<$ 350000/mm ³	1			
	CRP $>$ 3 mg/dl	1			
	Hematokrit $<$ %35	1			
	Albumin $<$ 3,5 g/dl	1			
	Yaş $\leq$ 12 ay	1			
	Erkek cinsiyet	1			
Egami	Yaş $<$ 6 ay	1	$\geq$ 3 puan: yüksek risk $<$ 3 puan: düşük risk	D: %78 Ö: %76	D: %61 Ö: %76
	Tedavi başlangıcında hastalık süresi $<$ 4	1			
	CRP $\geq$ 8 mg/dl	1			
	ALT $\geq$ 80 IU/l	2			
	Trombosit sayısı $<$ 300000/mm ³	1			
Formosa	Lenfadenopati varlığı	1	$\geq$ 3 puan: yüksek risk $<$ 3 puan: düşük risk	D: %86 Ö: %81	–
	Nötrofil/beyaz küre oranı $\geq$ %60	2			
	Albumin $<$ 3,5 g/dl	1			
Sano	CRP $\geq$ 7 mg/dl	1	$\geq$ 2 puan: yüksek risk $<$ 2 puan: düşük risk	D: %77 Ö: %86	–
	Total Bilirubin $\geq$ 0,9 mg/dl	1			
	AST $\geq$ 200 IU/l	1			

ALT: alanin transaminaz; AST: aspartat aminotransferaz; CRP: C-reaktif protein; Na: sodyum.

D: duyarlılık; Ö: özgüllük değeri. (İlgili skorlara ait yayınlardan alınan tahmin gücü değerleri yazılmıştır.)

Koroner arter darlıkları ve miyokard iskemisi açısından tromboprofilaksi tedavideki en önemli noktalardan biridir [2].

Kawasaki hastalığının başlangıcından sonraki 10-20 yıllık klinik izlemde, hastalığın herhangi bir evresinde koroner arter tutulumu olmayan hastaların, kardiyovasküler hastalıklar açısından toplumdaki KH geçirmemiş kişilerle benzer risk oranına sahip olduğu görülmüştür [109].

Japonya'da koroner tutulumu olan hastaların erişkin döneme kadar takibini konu edinen bir çalışmada, çoklu kateterizasyon ve ameliyatlara gereksinim duymalarına rağmen dev anevrizmalara sahip hastalarda uzun vadeli sağ kalımın göreceli olarak iyi olduğu bulunmuştur [108].

Kawasaki hastalarında direkt KH'ye bağı mortalite düşüktür ($< \%0,5$), ancak dev anevrizmalara sahip hastalarda akut miyokard infarktüsü nedeniyle KH başlangıcından sonraki ilk yıl oldukça risklidir [108].

Koroner arter anevrizmasında rüptür gelişimi nadirdir ve genellikle hastalığın ilk birkaç ayı içinde görülür [2]. Hemodinamik bozulma ve / veya aritmilere neden olan şiddetli miyokardit, hastalığın ilk haftasında ölüme yol açabilir [2].

Uzun süreli izlemde koroner arter tutulumu olsun ya da olmasın tüm hastaların en azından yılda bir kez kan basıncı, vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçülmeli, diyet, fiziksel aktivite, sigara öyküsü sorgulanmalı, lipid profili bakılmalıdır [2].

2.2. GENETİK DİZİLEME

2.2.1. Genel Bakış ve Tarihçe

DNA (deoksiribo nükleik asit) dizi analizleri, nükleotid baz diziliminin belirlenmesinde kullanılan yöntemdir. 1977 yılında Sanger ve ark. [110] ile Maxam ve Gilbert [111], 3'OH grubu dehidroksile edilmiş olan nükleotidleri (dideoksinükleotidler (ddNTP)) kullanarak DNA zincir uzamasının durdurulması prensibine dayalı DNA dizileme yöntemleri geliştirmişlerdir. 1986 yılında Mullis ve ark. [112] tarafından temel olarak DNA'nın belirli bir bölgesinin *in vitro* olarak çoğaltılması işlemi olan PCR'ın (*Polimerase Chain Reaction*) keşfinden sonra ise DNA dizi analizinin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Yüksek verimli dizileme teknolojileri dahil olmak üzere giderek artan çeşitli moleküler yöntemler geçtiğimiz on beş yılda ortaya çıkmıştır.

Sanger dizileme ve floresan tabanlı elektroforez teknolojileri kullanılarak insan DNA dizisinin büyük çoğunluğu tanımlanmıştır. 2003 yılında sonuçları paylaşılmaya başlanan İnsan Genom Projesinin (*HGP: Human Genome Project*) büyük bir kısmı, Sanger dizileme cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Proje kapsamında çalışılan ve ilk tamamlanan insan genom dizilemesi, 10 yıllık bir süre sonunda yaklaşık 3 milyar dolarlık bir maliyetle tamamlanmıştır [113]. Sanger yönteminin kısıtlamaları daha ucuz ve hızlı dizileme teknolojilerine olan ihtiyacı arttırmıştır. Bu ihtiyaç, yeni nesil dizileme yöntemlerinin doğmasına yol açmıştır.

2004 yılında *yeni nesil dizileme (YND)* teknikleri ortaya çıkmış ve hastalıklara neden olan genleri bulmak dahil birçok moleküler genetik alanında devrim olmuştur [114]. İlk YND cihazı “454” ise 2005 yılında kullanıma sunulmuştur [115]. Bu tarihten itibaren farklı birçok YND platformu geliştirilmiştir. Bugün tüm dünyada YND sistemleri olan *Illumina Miseq, SOLID, Ion Torrent, Roche 454, Helicos* ve *Pacific Biosciences* yaygın olarak kullanılmaktadır [116,117]. Dizileme platformlarının genel özellikleri karşılaştırmalı olarak *Tablo 5*’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Yeni Nesil Dizileme platformlarının genel özellikleri

Şirket	Cihaz	Çıktı başına maksimum okuma	Maksimum çıktı aralığı (gigabase)	Okuma uzunluğu	Dizileme süresi (saat)	Kullanım alanı
Illumina	Iseq 100	4 M	0,144	36-bp SE	9	sWGS, TAS, uzun menzilli PCR, amplikon dizileme
			0,2	50-bp SE	9	
			0,3	75-bp SE	10	
		8 M	0,6	75-bp PE	13	
			1,2	150-bp PE	17,5	
	MiniSeq ^a	25 B	1,65–1,875	75-bp SE	7	sWGS, TAS, hedefli gen ekspresyon profili, 16S metagenomik dizileme
		50 B	3,3–3,75	75-bp PE	13	
			6,6–7,5	150-bp PE	24	
	MiSeq ^{b,c}	25 B	3,3–3,8	75-bp PE	21	sWGS, TAS, 16S metagenomik dizileme
		50 B	13,2–15	300-bp PE	56	
	NextSeq 550 ^{a,b}	0,4 B	25–30	75-bp PE	11	sWGS, TAS, mRNA-seq, miRNA ve küçük RNA analizi
			50–60	75-bp PE	18	
			100–120	150-bp PE	29	
	HiSeq 3000	2,5 B	105–125	50-bp PE	24–84	WES, RNAseq
		5 B	325–375	75-bp PE		
			650–750	150-bp PE		
	HiSeq 4000	5 B	210–250	50-bp SE	24–84	WES, RNAseq
		10 B	650–750	75-bp PE		
	HiSeqX ^a	6 Be	1.600–1.800e	150-bp PE	72	WGS
	NovaSeq 6000	2,6–3,2 B	134–500	50-bp PE	13–16	WGS, WES, RNAseq, metilasyon dizileme
		6,6–8,2 B	333–1.250	100-bp PE	19–36	
		16–20 B	1.600–3.000	150-bp PE	25–44	
Ion Torrent	Ion 510 Chip	2-3 M	0,3–0,5	200 bp	2,5–4	TAS, WES, sWGS, RNAseq
			0,6–1	400 bp		
	Ion 520 Chip	4-6 M	0,6–1	200 bp		
			1,2–2	400 bp		
			3–4 M	600 bp		
	Ion 530 Chip	15–20 M	3–4	200 bp		
			6–8	400 bp		
			1,5 - 4,5	600 bp		
	Ion 540 Chip	60–80 M	10–15	200 bp		
	Ion 550 Chip	100–130 M	20–25	200 bp		

Şirket	Cihaz	Çıktı başına maksimum okuma	Maksimum çıktı aralığı (gigabase)	Okuma uzunluğu	Dizileme süresi (saat)	Kullanım alanı
BGI	MGISEQ-200	300 M	60	50-bp SE/PE, 100-bp SE/PE	48	SWGS, TAS
	BGISEQ-500	1300 M	520	50-bp SE/PE, 100-bp SE/PE	45-213	WGS, WES, TAS, RNAseq
	MGISEQ-2000	1800 M	1080	50-bp SE/PE, 100-bp SE/PE, 150-bp PE, 300-bp SE	48	WGS, WES, RNAseq
	MGISEQ-T7 _g	–	6000	150-bp PE	24	WGS, RNAseq, TAS, derin ekzom dizileme
PacBio	Sequel _h	0.5 M	20	10–30 kb (ort)	10-20	WGS, RNAseq, TAS, karmaşık popülasyon dizileme, epigenetik
Nanopore	MinION Mk 1B	0.5 M	50	100 ila 1000'lerce kb	up to 72	WGS, TAS, gen ekspresyonu ve RNAseq, epigenetik sorgulama
	GridION X5	2.5 M	250		up to 72	
	PromethION (Beta)	375 M	15.000		up to 64	

Kısaltmalar: B: milyar; bp: baz çiftleri; kb: kilobaz çifti; M: milyon; mRNA-seq: mRNA transkriptom dizileme; PCR: polimeraz zincir reaksiyonu; PE: çift uçlu okumalar; RNA-seq: RNA dizileme; SE: tek uçlu okumalar; sWGS: küçük genom dizileme; TAS: hedef ampikon dizileme; WES: tüm ekzom dizileme; WGS: tüm genom dizileme.

Not: Tüm bilgilere şirketlerin web sitelerinden erişildi: www.illumina.com; www.thermofisher.com; en.mgitech.cn; www.pacb.com; www.nanoporetech.com.

^a Yüksek çıktılı kit teknik özellikleri sağlanmıştır (150 bazlık çifti uçlu okumalar için orta çıktılı kit de vardır).

^b Tanı cihazı versiyonu da mevcuttur.

^c MiSeq Reagent Kit v3 teknik özellikleri verilmiştir (v2, Mikro ve Nano kitler de vardır).

^d Sadece HiSeqX cihaz özellikleri verilmiştir. Bu cihaz 5 veya 10 cihazın kümesi olarak kullanılabilir.

^e Dual flow cell için verilen özellikler.

^f Özellikler cihaz yerine bir çipe aittir. (Ion Gene Studio S5 cihazı: Ion 510 ve Ion 540 çipleriyle uyumlu, Ion Gene Studio S5 Plus ve Prime cihazı ise Ion 510 ve Ion 550 çipleriyle uyumludur.)

^g Bildirilen yayınlanma tarihi 2019 yılıdır.

^h Özellikler sadece bir SMRT hücresi içindir. (Aynı anda 12 taneye kadar SMRT hücresi çalıştırılabilir.)

2.2.2. Yeni Nesil Dizileme

Yeni Nesil Dizileme (YND) yönteminin temeli, DNA'nın enzimatik reaksiyonlarla kesilerek çok sayıda DNA parçasıyla bir kütüphane oluşturulması ve kütüphaneyi oluşturan DNA parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır. Milyonlarca küçük DNA parçasının paralel sekanslama ile eş zamanlı olarak dizilenmesi gerçekleştirilmekte, bu sayede genomdaki her bir bazın birden çok kez okunması mümkün olmakta ve varyantlar daha doğru bir şekilde tespit edilebilmektedir [118].

Günümüzde 6000'den fazla tek gen hastalığı bulunmakta ve bunların yaklaşık üçte ikisinin moleküler temeli bilinmemektedir [119]. Tüm genom ve tüm ekzom dizileme yöntemleri özellikle nadir hastalıklara neden olan mutasyonların tanısında, yeni genlerin keşfinde, fenotipik ve genotipik olarak heterojenite gösteren

hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [120-123]. İnsan genomunun tamamını oluşturan 3.2 milyar baz çifti YND teknolojileri sayesinde günümüzde saatler içinde dizilenebilmektedir [124].

2.2.2.1. Tüm ekzom dizileme (WES)

Tüm genom dizileme ile insan genomunun tamamı (3.2 milyar baz çifti) dizilenebilirken, *tüm ekzom dizileme* (WES: *Whole Exome Sequencing*) ise sadece protein kodlayan bölgelerin (ekzom) dizilenmesi amaçlanır. Ekzon (*Expressed region*) kelimesi “ifade olan bölge” anlamına gelmektedir. Ekzom ise ekzon bölgelerinin tümünü ifade eder ve bu genomun %1,5-2’lik bir kısmını oluşturmaktadır. Bu yöntem ile tüm genomu dizilemek yerine protein kodlayan bölgelere odaklanması, dizileme maliyetinin önemli oranda düşmesine olanak sağlar. Ayrıca, tüm ekzom dizileme sonucunda ortaya çıkan verilerin filtrelenmesi daha kolay ve hızlı olmaktadır. Mendeliyen hastalıklarda, hastalık yapıcı mutasyonların yaklaşık olarak %85’i ekzonlarda veya ekzon-intron birleşme bölgelerinde yer almaktadır [125,126]. Bu mutasyonların yaklaşık %56’sı missense / nonsense (anlamsız), %24’ü küçük insersiyon ve delesyonlar, %10’u splicing (kırılma) ve %1,8’i düzenleyici mutasyonlardır [125]. Bu nedenle etkilenmiş bireylerde öncelikle tüm ekzom dizileme yapmak hem iş gücünü hem de maddi yükü azaltmaktadır ve daha çok tercih edilen bir yöntem olmuştur. Tüm genom dizileme ise intronik ve intergenik bölgelerdeki varyantlar ile insersiyon, delesyon ve translokasyonlar gibi yapısal varyantların tespitinde daha duyarlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar SBÜ Kanuni Sultan Süleyman SUAM - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 2010 – 2019 yılları arasında takip edilen veya bu kliniğe refere edilen aileler arasından seçildi. Hastanemize son dokuz yıl içinde yatarak tedavi görmüş taburculuk sonrası takibe alınmış toplam 285 Kawasaki tanılı hasta mevcuttu. Hastanemiz, nüfusu yoğun yerleşimlere hitap eden ve sahip olduğu geniş hinterlandı ile bölgede referans merkez olma özelliği taşıyan bir sağlık kurumudur. 2017 yılı Ocak – Ekim döneminde Sağlık Bakanlığı istatistiklerinde acil poliklinik başvuru sayısı (781 509) ülkemiz kamu hastaneleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Aynı dönemde pediatrik muayene sayısı 104 191, yatan hasta sayısı 44 890 olarak belirtilmiştir [127].

Hastalar arasında geriye dönük incelemeyle dosya eksikliği bulunan ve takiplerinde KH dışında tanı farklılığı görülen 26 vaka başlangıçta çalışmadan çıkarıldı. Değerlendirme kapsamına toplam 259 hasta alındı. (E:162, K:97)

Hastaların büyük çoğunluğu kurumumuzun bağlı olduğu ilçe olan Küçükçekmece çevresinde ikamet etmekteydi ve Trakya bölgesinden, çevre il ve ilçelerden de başvurular mevcuttu.

3.1.1. Genetik Analiz Grubu Seçimi

Hastaların tümü uzun dönem komplikasyonların izlemi için kontrol muayenelerine çağrıldı. İletişim kurulamadığı veya şehir dışında ikamet ettiği için bazı hastalar takip değerlendirmesi dışında kaldı. Alınan anamnez ve öykü, yapılan fizik muayene ve kardiyak değerlendirmeler kaydedildi. Sonrasında randomize olarak KH için karakterize bulgulara sahip hastalardan 100 tanesi seçildi. Hastaların ebeveynleriyle iletişim kurularak çalışma hakkında bilgi verildi. Tüm ekzom ve genom dizileme testleri için aydınlatılmış onamları alındı. Üç hastanın yasal temsilcisinden onam alınamadı. Sonuçta genetik inceleme için 97 vakanın bulunduğu bir alt grup oluşturuldu.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE GRUPLANDIRMA

Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, tanı kriterleri varlığı, ateşli gün sayısı, özgeçmiş ve soygeçmişleri kaydedildi. Tüm veriler tanı anında saptanarak kaydedilmiş klinik ve laboratuvar bulgularından, tanı ve takipte elde edilen ekokardiyografik incelemelerden alındı.

3.2.1. Tanı Tiplendirmesi

Hastalar AHA (Amerikan Kalp Derneği) 2017 kılavuzuna göre analiz edildi. Tanılara göre hastalar iki grup halinde düzenlendi. *Tipik KH* tanısı için, ≥ 5 gün süren “ateş” şartı ve beş temel klinik bulgunun en az dördünün varlığına bakıldı. *İnkomplet KH* içinse, ≥ 4 gün süren ateşi olan ve dörtten daha az kriterin karşılandığı, beraberinde karakterize laboratuvar ve ekokardiyografik bulgularla şüphenin desteklendiği durumlar değerlendirildi. (Tanı kriterleri için Bk. [Bölüm 2.1.5.1](#))

Tipik ve inkomplet KH tanılı iki grup hastanın klinik bulguları karşılaştırılarak analiz edildi.

3.2.2. Tedavi ve IVIG Direnci

Tanı alarak yatırılan tüm hastalara döneme ait güncel AHA kılavuzlarına göre yüksek doz (2 g/kg) IVIG infüzyonu verildi, ateşi tekrarlayan ya da düşme izlenmeyen olgulara tekrar dozları verildi. ASA tanı anından itibaren bir ya da iki hafta süreyle anti-inflamatuvar dozda (80 – 100 mg/kg/gün) dörde bölünerek uygulandı ve tedavi antiagregan dozda (3 – 5 mg/kg/gün) sekiz haftaya tamamlandı [2,3]. IVIG infüzyonunun bitiminden itibaren en az 36 saat sonra ateşin düşmemesi veya tekrarlaması, IVIG direnci olarak tanımlandı [2,3].

Tedaviye verilen cevap açısından oluşan IVIG yanıtı (n=203) ve IVIG dirençli (n=56) iki grup hastanın demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılarak analizler yapıldı.

3.2.3. Laboratuvar

Hastaların tanı zamanına ait laboratuvar bulguları arasında hemogram parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), akut faz reaktanları (CRP, prokalsitonin, ferritin), elektrolitler (Na, K, Cl, Ca, Mg, P), böbrek ve karaciğer

fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, LDH, albumin, ALP, total - direkt bilirubin, üre, kreatinin, ürik asit), lipit profilleri (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), koagülasyon değerleri (PT, aPTT, INR), alınan idrar tetkikleri ve kültür sonuçları kaydedildi.

İstatistiksel yöntemlerle merkezi dağılım ölçüleri hesaplandı. Tedavi yanıtıllığı ve koroner tutulum açısından oluşturulan hasta grupları arasında kıyaslamalar yapıldı.

3.2.4. Koroner Tutulum ve Görüntüleme

Tanı anında ve subakut dönemde koroner tutulum varlığı ve komplikasyon riski açısından ekokardiyografik incelemeye tabi tutulan hastaların miyokard duvar hareketliliği, EF (%) değerleri, LCA, RCA, LAD çapları ölçülerek AHA kılavuzuna göre Z skorları hesaplandı [2].

Z skoruna göre dilatasyon: $2 < Z \text{ skoru} < 2.5$ veya başlangıçta < 2 iken, takipte Z skorunda ≥ 1 azalma saptanması, küçük anevrizma $2.5 \leq Z \text{ skoru} < 5$, orta anevrizma $5 \leq Z \text{ skoru} < 10$, geniş veya dev anevrizma $Z \text{ skoru} \geq 10$ olarak değerlendirildi [2].

EKO incelemelerinde 2D, M mode, CW ve PW Doppler yöntemleri kullanılarak, tüm hastalar aynı pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirildi. Görüntülemelerde “Vivid S5; General Medical Electric Systems, Milwaukee, WI, USA” marka ekokardiyogram cihazının GE 3S ve 6S problemleri 8 MHz frekansta kullanıldı.

Riskli görülen hastalar uzun dönem koroner komplikasyonların takibi için kontrol ekokardiyografik incelemeye tabi tutuldu. KAA olan hastaların bir kısmına tüm koronerlerin ayrıntılı incelemesi için bilgisayarlı tomografi ile koroner anjiyografi yapıldı ve bulgular kaydedildi.

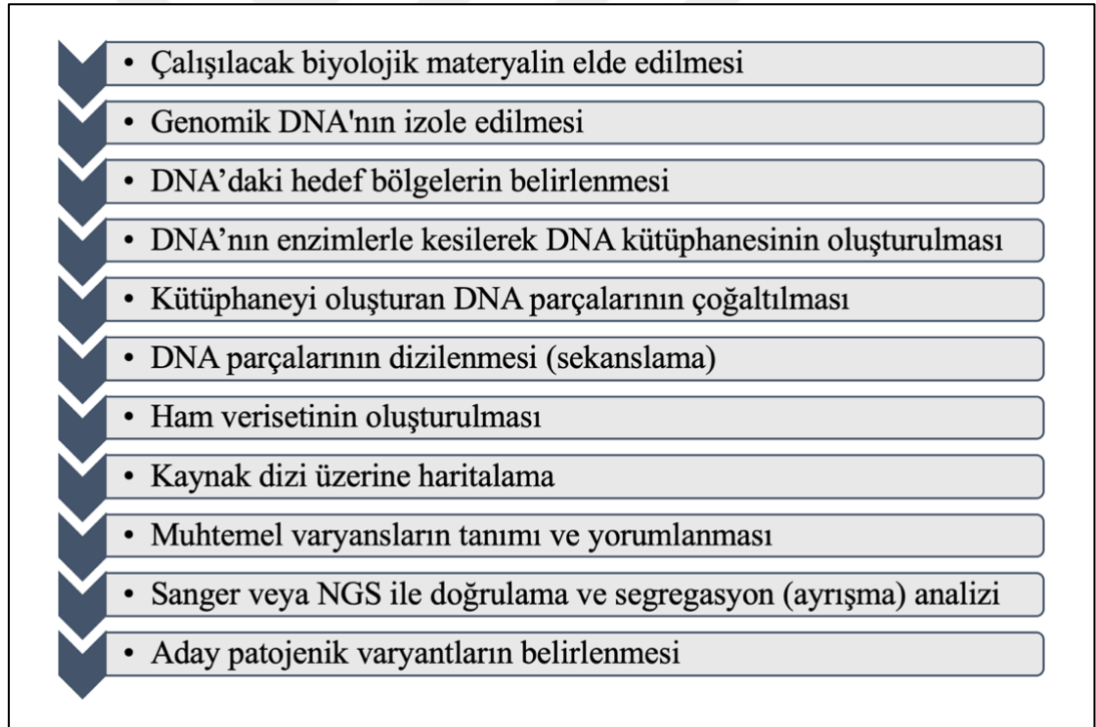
Hastalar koroner arter tutulum bulgularına göre koroner ektazi / dilatasyon (n=15) ve anevrizma gelişenler (n=30) olarak gruplandırıldı. Koronerleri normal olarak değerlendirilen grup (n=214) ile demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılarak analizler yapıldı.

3.3. GENETİK ANALİZ

Çalışma SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH – Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı ve Yale Üniversitesi Nörogenetik Laboratuvarı ile birlikte yürütüldü.

Yale Üniversitesinde devam eden *NHLBI (Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer, Kan Enstitüsü destek programı)* projesi, çalışmanın tüm ekzom dizileme kısmına destekte bulundu. Olguların muayene ve takipleri SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH - Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından yapıldı. Vakalardan alınan kan örnekleri ile tüm ekzom dizilemenin ıslak ve kuru laboratuvar uygulamaları Yale Üniversitesi Nörogenetik laboratuvarında yapılırken sonuçların analizi Dr. Çağlayan tarafından tamamlandı.

Çalışma akış algoritması Şekil 3'te özetlendi.



Şekil 3. Yeni Nesil Dizileme sistem akışı

Seçilen hasta grubunda aydınlatılmış onamlar alındıktan sonra *PAXgene* kan DNA/RNA tüpü içine periferik venöz yolla ≈ 10 ml kan örneği alındı. Hastaların ayrıntılı öz ve soygeçmişleri kaydedildi. En az üç kuşağı içeren pedigrî çizimleri yapıldı.

Kan lenfosit hücrelerinden protokole uygun olarak *DNeasy Blood & Tissue Kit* (Cat No./ID: 69504 ; QIAGEN, Germany) kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. İzolasyon sonrası her örnekten 100 mikrolitre, ortalama konsantrasyonları 50 ng/μL, saflıkları (A260/280 değeri) ortalama 1.8'in üzerinde olan DNA elde edildi.

3.3.1. Kütüphanenin Oluşturulması

Genomik DNA fiziksel olarak rastgele yerlerinden parçalandı ve fragmente edildi. Parçalama işleminde sonikasyon (ses dalgalarının enerjisinden yararlanarak biyolojik maddenin parçalanması) yöntemi kullanıldı. İşlem sonunda elde edilen 110 baz boyutundaki DNA fragmentlerinin her iki ucuna 6 baz eklenerek dual indeksleme yapıldı. Elde edilen bu fragmentlerin uçlarına dizileme işleminde kullanılmak amacıyla adaptörler bağlandı. Ardından bu fragmentlerin pürifikasyon aşaması gerçekleştirildi ve örneğimizin genom kütüphanesi oluşturuldu.

3.3.2. Ekzom Bölgelerinin Çoğaltılması ve Dizilenmesi

Ekzom bölgelerinin çoğaltılması için *Lotus DNA Library Prep Kit* (IDT, USA) kiti kullanıldı. Hedef bölgelerin seçimi sırasında elde edilen fragmentlere bağlanan adaptörler, flow cell üzerinde bulunan adaptörlere komplementerdir. Elde edilen fragmentleri içeren solüsyon flow cell içerisine yüklenerek fragmentlerin bu yüzeye bağlanması sağlanmaktadır. Dizileme işlemi her bir lane üzerinde 6 örnek bulunan flow cell üzerinde *Illumina HiSeq2500* alt yapısı kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3.3. Verilerin İşlenmesi ve Analizi

3.3.3.1. Ham verinin elde edilmesi

İşlem sonrası elde edilen paired-end sekans verisi üretici firma tarafından cihaz üzerinde biyoinformatik yazılımlar (CASAVA) kullanılarak analize hazır ham data olan FASTQ dosya formatı elde edildi.

3.3.3.2. Ham verinin referans genoma haritalanması

Ham verinin *human genome* (hg19) üzerine haritalanması için *BWA/Stampy* hibrit programı kullanılarak gerçekleştirildi. Analize hazır *human genome* (hg19)

üzerine hizalanmış bam dosyası oluşturulurken çeşitli kalite filtreleri uygulandı. PCR duplikasyonlarının ayıklanması için *PICARD tools* kullanıldı.

3.3.3.3. Varyantların Tanımlanması, Filtrelenmesi ve Yorumlanması

Varyasyonların tespit edilmesi ve küçük kopya sayısı değişikliklerinin (indel) belirlenmesi amacıyla *The Genome Analysis Toolkit (GATK) v1.6* kullanıldı.

Olgularda bulunan varyasyonların filtrelenmesi aşamasında öncelikle *1000 Genomes Project* ve *National Heart, Lung, ve Blood Institute (NHLBI) exome sequence project (ESP6500, Exome Variant Server)* veri tabanlarında daha önce tanımlanmış $MAF > 1\%$ olan varyasyonlar elendi. Sonrasında fonksiyon kaybettirici ve yanlış anlamlı mutasyonlar seçildi. Kalan varyasyonlar içerisinde öncelikle daha önce *OMIM*'de (*Online Mendelian Inheritance in Man*) tanımlanmış bilinen genlerin hastalıkla ilişkisi araştırıldı. Daha önce tanımlanan genlerin hastalıkla ilişkilendirilemediği durumlarda aday gen yaklaşımı içerisinde diğer genlerdeki varyasyonlar araştırıldı.

Varyasyonların yorumlanması aşamasında hastalığın düşünülen kalıtım paternine göre homozigot veya heterozigot varyantlar önceliklendirildi. Sonrasında *OMIM*, *Pubmed*, *GnomAD*, *NHLBI Exome Sequencing Project (ESP6500, Exome Variant Server)*, *1000 Genomes Project*, *Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, *Yale ekzom verileri*, *Ensemble*, *GERP*, *PolyPhen*, *SIFT (prediction programlar)* gibi veri tabanlarından faydalanılarak varyantların her biri manuel olarak analiz edildi.

3.3.4. Sanger Sekanslama ile Doğrulama ve Segregasyon Analizi

a) PCR aşaması

Tüm ekzom dizilemesi (WES) sonucunda hastalığa neden olabileceği düşünülen bilinen genlerde veya aday gen yaklaşımında önceliklendirilen varyasyonların doğrulanması ve segregasyon analizi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'nda sanger dizileme yapıldı.

Hastalarda saptanan tüm varyasyonların doğrulanması ve segregasyon analizi için her iki ebeveynden ve varsa sağlıklı kardeşten elde edilen DNA'lerden çalışılan gen bölgeleri PCR yöntemi ile uygun primerler kullanılarak çoğaltıldı.

b) Amplifiye edilen bölgenin değerlendirilmesi

PCR ürünlerinin amplifiye olup olmadığını anlamak için örneklerin yürütüleceği % 2'lik agaroz jel hazırlandı. Örnekler 140 Volt akımda yürütüldükten sonra jel görüntüleme sistemi ile görüntüleri alındı. Jel görüntüleri yorumlandıktan sonra uygun uzunlukta amplifiye olmuş ürünlere çalışmanın devam eden basamakları uygulandı.

c) PCR ürünlerinin birinci pürifikasyon işlemi

Amplifiye olmuş ürünlere fazla PCR ürünlerinin ayrıştırılması için *Fermentas Gene Jet PCR Purification Kit (Product No: K0701; Fermentas, USA)* kiti ile pürifikasyon işlemi gerçekleştirildi.

d) Pürifikasyon ürünlerinin cycle sequencing işlemi

Pürifiye edilen PCR ürünleri dideoksi veya zincir sonlanma metodu denilen yöntemle dizi analizi yapılmak üzere cycle sequencing işlemine tabi tutuldu. *ABI Prism V3.1 Big-Dye Terminator Kiti (Applied Biosystems, USA)*, *5X Buffer (Applied Biosystems, USA)*, sekans primerleri ve distile su ile hazırlanan karışıma, pürifiye edilmiş ürünler eklenerek uygun PCR programında *cycle sequencing* yapıldı.

e) Ürünlerin ikinci pürifikasyon işlemleri

Cycle sequencing ürünlerine, içerisindeki floresan işaretli ddNTP'leri ve diğer PCR bileşenlerini ortamdan uzaklaştırmak için ticari bir pürifikasyon kiti olan *Zymo Research DNA Sequencing Clean-Up Kiti (Product No: D4050; Zymo, USA)* ile pürifikasyon işlemi yapıldı.

f) Örneklerin sekans cihazına yüklenmesi

Platelere yüklenen örnekler, 94 °C'de 2 dakika boyunca denatüre edilip buzda bekletildikten sonra *ABI PRISM® 3130* genetik analizöre yüklendi. Örnekler *Sequencher 5.0* programında, <http://www.ensembl.org/index.html> sitesindeki incelenecek genlerinin dizilimi referans alınarak değerlendirildi.

3.3.5. Bilinen Varyantların Tespiti ve Aday SNV Araştırılması

Yapılan son çalışmalarda genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) KH ile ilgili görülen çeşitli gen lokuslarında yerleşimli (*ITPKC*, *BLK*, *FCGR2A*, *CASP3*, *CD40*, *ORAI*, *ABCC4*, *TLR6*, *IL16*, *TNFSF14*, *NFATC2*, *DERL3*, *SAMD9L* tek nükleotid varyantları (SNV) incelendi [128].

Tüm ekzom analizi yapılan 97 hasta arasında KAA gelişimi ve IVIG direncine göre vaka ve kontrol grupları oluşturuldu. Varyantların sıklıkları karşılaştırılarak rölatif risk analizi yapıldı.

Söz konusu varyantların bir kısmı literatürde hastalığa yatkınlık ile ilişkili raporlanmış, ancak tamamına yakını ACMG (*American College of Medical Genetics and Genomics*) kriterlerine göre, polimorfizm tanımı ile uyumlu olarak, “benign” veya “muhtemel benign” olarak tanımlandı. Popülasyon sıklığı oldukça düşük ve seri içinde az sayıda vakada saptanan *nadir varyantlar* ACMG kriterlerine göre klinik önemi belirsiz (*Uncertain Significance*) olarak sınıflandırıldı.

İlerleyen süreçte nadir varyantların mendeliyen aktarım dışında “*de novo*” mutasyon olup olmadığının tespiti için seçilen vakaların anne-babalarından doku ve kan örneklemeleri ile tüm ekzom analizi planlandı. Elde edilecek sonuçlarla KH’ye yatkınlık ve komplikasyonlarla direkt ilişkili yeni gen keşfinin tamamlanması amaçlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kaydedilen bulgular “*IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp*” programı ile analiz edildi. Verilerin normallik dağılımı görsel (Q-Q, Box Plot, Stem and Leaf ve histogram grafikleri) ve analitik testlerle (Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri) sınılandı. Tanımlayıcı istatistikler sunulurken; normal dağılım gösteren verilerde ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen verilerde medyan (en küçük – en yüksek değer) kullanıldı. Kategorik (kesikli) değişkenlerin sonuçları frekans ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) ölçümsel veriler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) ölçümsel veriler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız örneklem T testi kullanıldı. Kategorik verilerde karşılaştırmalar Ki-kare ve

Fisher exact testleri ile yapıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile ilişkisinin incelenmesinde Spearman ve Pearson korelasyon analizleri kullanıldı. Güven aralığı %95 kabul edilerek *P* değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

3.5. ETİK KURUL

Çalışma için 26.04.2019 tarih, 48865165-302.14.01 sayı ve 209 karar no ile T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alındı.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER, KLİNİK VE LABORATUVAR

Çalışma kapsamına aldığımız 259 KH olgusunda erkek/kız oranı 1,67 idi. Hastaların tanı anındaki yaşları 3 ay ila 9,8 yaş arasındaydı. Vakaların %17,4'ünde (n=45) koroner etkilenme görüldü. Bunların 2/3'ünde KAA görülürken, 1/3'ünde koroner dilatasyon saptanmıştı. Tedaviye yanıt durumuna göre hastaların %21,6'sı (n=56) IVIG dirençli olarak değerlendirildi.

Hastaneye başvuru öncesi ateşli geçen süre ortalaması 6,7 gündü. Hastaların %90,7'si yatış öncesinde ayaktan antibiyoterapi almıştı. Hastaların cinsiyet, yaş aralığı, başvuru mevsimi, tanı tipi, tedavi yanıtları ve koroner tutulum varlığına ilişkin dağılımları *Tablo 6* 'da özetlendi.

Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik verileri

Değişken	Tüm hastalar (n=259)	
	n	(%)
Cinsiyet		
Erkek	162	(62,5)
Kız	97	(37,5)
Yaş grubu		
<1 yaş	48	(18,5)
1≤ ve <5 yaş	150	(57,9)
≥5 yaş	61	(23,6)
Tanı mevsimi		
Kış	83	(32)
İlkbahar	71	(27,4)
Yaz	67	(25,9)
Sonbahar	38	(14,7)
Tanı tipi		
Tipik KH	87	(33,6)
İnkomplet KH	172	(66,4)
Tedavi yanıtı		
IVIG duyarlı	203	(78,4)
IVIG dirençli	56	(21,6)
Koroner tutulum		
Normal	214	(82,6)
Ektazi/dilatasyon	15	(5,8)
Anevrizma	30	(11,6)

IVIG: intravenöz immunglobulin.

Tablo 7 ve 8’de ise KAA gelişimi ve IVIG tedavisine yanıtları açısından hastaların klinik ve demografik verileri özetlendi. IVIG direnciyle birlikte KAA gelişme insidansı arasında anlamlı korelasyon saptandı. ($p: <0,001$) KAA gelişimi ve IVIG direnciyle infant yaş grubu arasında anlamlı korelasyon izlendi. ($p: <0,001$) Tanı tipi ve cinsiyete dair anlamlı fark görülmedi.

Tablo 7. Koroner arter anevrizması gelişimi açısından hastaların demografik verileri

Değişken	Anevrizma gelişimi		P değeri
	Normal (n=229)	KAA (n=30)	
Cinsiyet			
Erkek	140 (%86,4)	22 (%13,6)	0,194 _a
Kız	89 (%91,8)	8 (%8,2)	
Tanı yaşı (ay)	35,3 (1,3 – 118,8) _d	8,5 (2,3 – 117,4) _d	<0,001_b
Yaş grubu			
<1 yaş	32 (%66,7)	16 (%33,3)	<0,001_{a,c}
1≤ ve <5 yaş	141 (%94)	9 (%6)	
≥5 yaş	56 (%91,8)	5 (%8,2)	
Ateşli gün sayısı	6 (1 – 20) _d	6 (2 – 15) _d	0,896 _b
Yatış süresi	10 (3 – 35) _d	13 (6 – 35) _d	0,003_b
IVIG direnci sıklığı	41 (%17,9)	15 (%50)	<0,001_a
Tanı tipi			
Tipik KH	80 (%92)	7 (%8)	0,206 _a
İnkomplet KH	149 (%86,6)	23 (%13,4)	

a Pearson Chi-Square analizi kullanıldı.

b Mann-Whitney U testi kullanıldı.

c <1 yaş grubunda anlamlı farklılık gözlemlendi.

d Normal dağılıma uymayan veriler için “medyan” ve parantez içi “en düşük – en yüksek değerler” belirtildi.

Tablo 8. IVIG tedavisine yanıt açısından hastaların demografik verileri

Değişken	IVIG tedavisine yanıt		P değeri
	Yanıtlı (n=203)	Dirençli (n=56)	
Cinsiyet			
Erkek	126 (%77,8)	36 (%22,2)	0,762 _a
Kız	77 (%79,4)	20 (%20,6)	
Tanı yaşı (ay)	34,6 (1,9 – 118,8) _d	22,2 (1,3 – 117,4) _d	0,045_b
Yaş grubu			
<1 yaş	31 (%64,6)	17 (%35,4)	0,035_{a,c}
1≤ ve <5 yaş	123 (%82)	27 (%18)	
≥5 yaş	49 (%80,3)	12 (%19,7)	
Ateşli gün sayısı	5 (1 – 20) _d	6 (1 – 20) _d	0,174 _b
Yatış süresi	10 (3 – 34) _d	15 (5 – 35) _d	<0,001_b
Koroner tutulum varlığı	26 (%12,8)	19 (%33,9)	<0,001_a
Tanı tipi			
Tipik KH	69 (%79,3)	18 (%20,7)	0,796 _a
İnkomplet KH	134 (%77,9)	38 (%22,1)	

a Pearson Chi-Square analizi kullanıldı.

b Mann-Whitney U testi kullanıldı.

c <1 yaş grubunda anlamlı farklılık gözlemlendi.

d Normal dağılıma uymayan veriler için “medyan” ve parantez içi “en düşük – en yüksek değerler” belirtildi.

IVIG: intravenöz immünglobulin.

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerine ait kayıtlı bulgular ile KAA insidansı arasında çapraz tablo ve ki-kare analizleri yapıldı. Öğrenilen doğumsal özgeçmişte gestasyon haftalarına göre vakaların %7,7'si preterm, %86,1'i term, %6,2'si postterm olarak dünyaya gelmişti. KAA görülme sıklığı preterm, term ve postterm doğan gruplarda sırasıyla, %10, %9,9 ve %37,5 idi. Postterm doğan gruptaki yüksek insidans istatistiksel düzeyde anlamlı bulundu. (p : 0,004) KAA gelişimi ile doğum şekli (NSD / Sectio) arasında anlamlı fark görülmedi. (p : 0,804) Özgeçmişinde atopi öyküsü (bilinen allerji, doktor tanılı astım vb.) olanlarda, KAA sıklığı %21,9, olmayanlarda %10,1 oranında saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak istenen düzeyde değildi. (p : 0,052) Yaşanılan ortamda sigara içimi, birinci ve ikinci dereceden akrabalarda koroner arter hastalığı öyküsü varlığı ile KAA insidansına ilişkin analizlerde anlamlı bir ilişki görülmedi.

Tanı konulduğu sırada beş temel klinik bulgudan en sık görüleni dudak ve oral mukoza değişiklikleriydi (%79,5). Servikal lenfadenopati sıklığı ise görece en düşüktü (%47,9). Tanı tiplerine göre klinik bulguların sıklık sıralamaları arasında fark bulunmadı. Frekanslar *Tablo 9*'da özetlendi.

Temel klinik bulgular ile KAA insidansı arasında yapılan korelasyon analizinde, muayenede “servikal lenfadenopati ve döküntü” varlığı KAA gelişimi açısından negatif rölatif risk faktörü olarak değerlendirildi. Bir başka deyişle bu semptomların yokluğunda KAA sıklığının anlamlı olarak arttığı görüldü. (p : <0,001)

Görülen atipik bulgular arasında diyare %8,1 (n =21), artrit %4,6 (n =12), aseptik menenjit %5,8 (n =15) oranında kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki atipik bulguları ile koroner komplikasyon görülme sıklıkları arasındaki korelasyon analiz edildi. Yatışında diyaresi olmayan hastaların %9,7'sinde, diyare ile başvuran hastaların %33,3'ünde KAA geliştiği görüldü. (p : 0,001) Diğer atipik klinik bulgular ile KAA sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. BCG skarı bulgusu pozitif olarak kaydedilen hastalarda da KAA insidansının (%44,4) anlamlı düzeyde artmış olduğu izlendi. (p : 0,002)

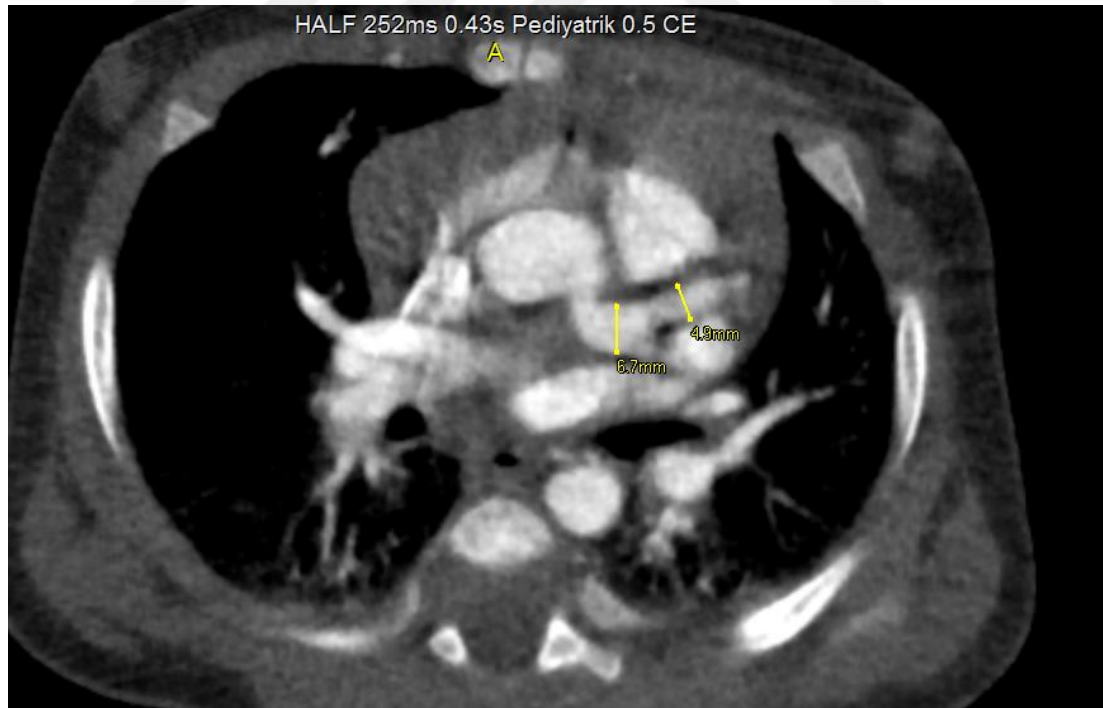
Saptanan atipik bulgular arasında diğerleri daha nadirdi. Gastrointestinal sistem ilişkili bulgular arasında sırasıyla, kusma 8, karın ağrısı 7, hepatomegali 2, hepatite bağlı sarılık 2, hidropik safra kesesi 3, kolestaz 2 hastada rapor edildi. Fasiyal paralizi, ön üveit ve pnömoni ise birer hastada görüldü.

Tablo 9. Tanı kriterlerinin hastalardaki görülme sıklıkları.

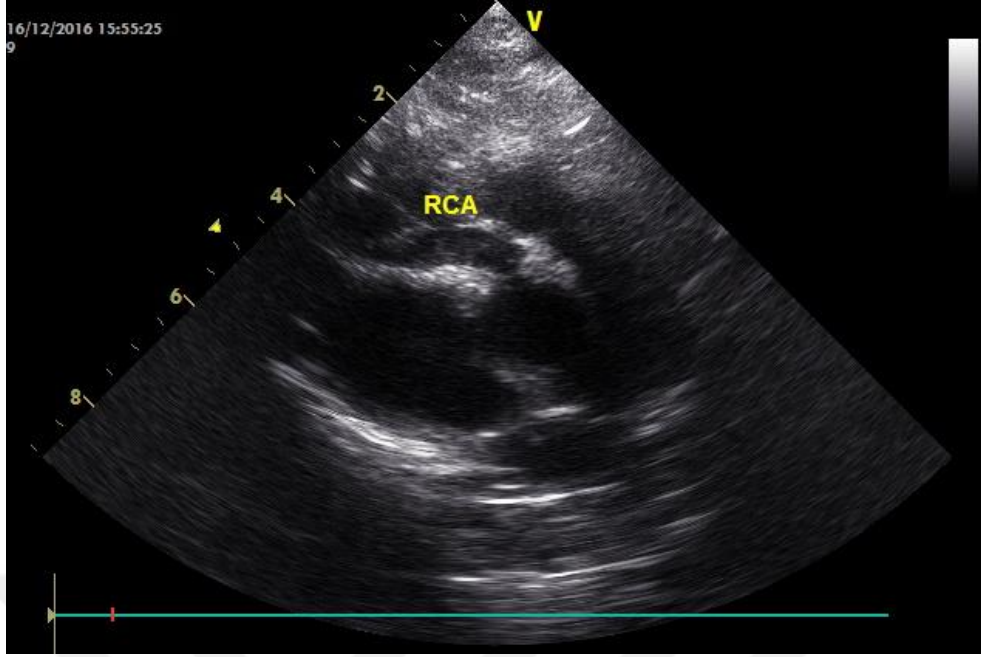
Bulgular	Toplam (n=259)	Tipik KH (n=87)	İnkomplet KH (n=172)
	n (%)	n (%)	n (%)
Mukozal değişiklikler	206 (%79,5)	82 (%94,3)	124 (%72,1)
Döküntü	179 (%69,1)	78 (%89,7)	101 (%58,7)
Konjonktivit	168 (%64,9)	74 (%85,1)	94 (%54,7)
Ekstremitte değişiklikleri	140 (%54,1)	65 (%74,7)	75 (%43,6)
Servikal LAP	124 (%47,9)	62 (%71,3)	62 (%36)

LAP: Lenfadenopati.

Ekokardiyografik bulgular göz önüne alındığında; LCA tutulum oranı %65, RCA: %46, LMCA: %13, LCx: %4 saptandı. Her iki koroner arterin tutulduğu 16 (%35,5), sadece RCA'nın tutulduğu 9 (%20), sadece LCA'nın tutulduğu 20 (%44,5) vaka saptandı. Sol ana koroner arterin (LMCA) tutulduğu 20 olgunun, 9'unda sol ön inen arter (LAD), 2'sinde sol sirkumfleks arter (LCx), 2'sinde de LAD ve LCx beraber etkilendi. Koroner arterlerinde çoklu anevrizmatik tutulum saptanan bir hastamıza ait ekokardiyografi ve BT anjiyografi görüntülerine aşağıda yer verildi.

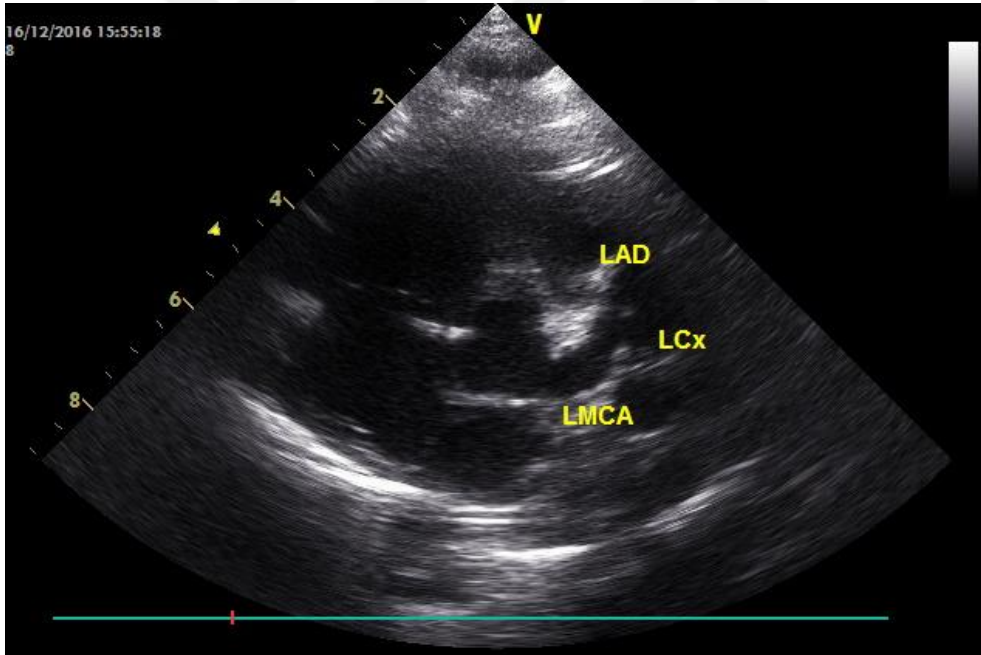


BT anjiyografi (aksiyel kesit): LMCA: 6,7 mm. LAD: 4,9 mm



Ekokardiyografi: RCA:6,2 mm (üstte)

LMCA: 6,7 mm, LAD: 4,8 mm, LCx:3,9 mm (altta)



Bütün hastalara standart primer tedavi olan IVIG ve aspirin uygun dozlarda verilirken, 29 hastada (%11) salisilizm bulguları geliştiğinden aspirin kesildi. Akut fazda gelişen miyokardite bağlı sol ventrikül disfonksiyonu nedeniyle dokuz hastanın yoğun bakım ihtiyacı olurken, bir tanesine plazmaferez uygulandı.

Hastalar *Tablo 10*'da koroner tutulum varlığına göre, *Tablo 11*'de IVIG yanıtına göre gruplandırıldı ve laboratuvar bulguları karşılaştırılarak analiz edildi. Koroner arterleri etkilenen grupta; lökosit, eozinofil, trombosit, C-reaktif protein, serum potasyum, troponin I ve NT-proBNP düzeylerindeki artış ile hemoglobin, hematokrit, total protein, üre ve kreatinin düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IVIG direnci gözlenen grupta; lökosit, C-reaktif protein, AST, LDH, troponin I ve NT-proBNP düzeylerindeki artış ile hemoglobin, hematokrit, serum sodyum düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Tablo 10. Koroner tutulum varlığına göre laboratuvar bulgularının merkezi eğilim ölçüleri

Değişken	Normal (n=214)	Koroner Etkilenme (+) (n=45)	P değeri
Sedimentasyon	66,32 (27,63) _c	69,2 (30,68) _c	0,536 _a
WBC	12 800 (1 000 – 49 570) _d	15 100 (5 290 – 36 800) _d	<0,001 _b
NEU (%)	61,12 (16,58) _c	61,87 (19,57)	0,813 _a
Eozinofil sayısı	190 (0 – 2 060) _d	272 (0 – 1 890) _d	0,024_b
Hb	10,72 (1,44) _c	10,04 (1,57) _c	0,005_a
Hct	32,64 (4,07) _c	30,55 (4,47) _c	0,002_a
MCV	77,7 (51 – 93,9) _d	76,3 (53,5 – 90) _d	0,123 _b
RDW	13,9 (9,8 – 31,3) _d	13,3 (10,1 – 19,4) _d	0,065 _b
PLT	367 500 (51 000 – 2 099 000) _d	483 000 (162 000 – 1 395 000) _d	<0,001 _b
MPV	7,63 (1,61) _c	7,42 (1,98) _c	0,508 _a
CRP	66,8 (0 – 431) _d	102,1 (3,1 – 369) _d	0,016_b
Prokalsitonin	0,428 (0,042 – 11,22) _d	0,35 (0,073 – 54,26) _d	0,707 _b
Ferritin	164 (7,8 – 1 130) _d	140 (6,6 – 1 591) _d	0,409 _b
Total Protein	6,9 (4,8 – 11,6) _d	6,5 (4,2 – 9) _d	0,001_b
Albumin	3,7 (2,2 – 4,9) _d	3,6 (2,1 – 4,5) _d	0,069 _b
AST	32 (4 – 628) _d	37 (16 – 321) _d	0,775 _b
ALT	22 (4 – 705) _d	23 (7 – 246) _d	0,866 _b
GGT	19 (5 – 323) _d	32 (7 – 1 030) _d	0,059 _b
LDH	337 (170 – 944) _d	347 (186 – 540) _d	0,776 _b
ALP	154 (81 – 512) _d	159 (75 – 554) _d	0,692 _b
T.Bil	0,23 (0,03 – 5,8) _d	0,23 (0,04 – 6,54) _d	0,900 _b
D.Bil	0,1 (0,01 – 4,4) _d	0,12 (0,03 – 6,34) _d	0,321 _b
Na	136 (121 – 143) _d	135 (127 – 142) _d	0,654 _b
K	4,46 (0,57) _c	4,68 (0,73) _c	0,028_a
Cl	99,2 (4,8) _c	98,3 (3,7) _c	0,136 _a
Ca	9,3 (0,64) _c	9,26 (0,67) _c	0,756 _a
P	4,2 (0,93) _c	4,2 (1,03) _c	0,887 _a
Mg	2,2 (1,6 – 3,4) _d	2,2 (1,8 – 2,4) _d	0,775 _b
Üre	18 (1 – 95) _d	14 (1 – 48) _d	0,005_b
Kreatinin	0,3 (0,09 – 1,03) _d	0,3 (0,13 – 0,65) _d	0,002_b
Ürik asit	2,8 (0,8 – 14) _d	2,5 (0,9 – 7,7) _d	0,329 _b
Troponin I	0,003 (0,003 – 0,03) _d	0,007 (0,003 – 0,127) _d	0,034_b
CK-MB	25,7 (11,1 – 51) _d	25,8 (15,5 – 47,2) _d	0,292 _b
NT-proBNP	241 (55 – 35 000) _d	1 248 (196 – 35 000) _d	0,016_b
T.Kolesterol	150 (70 – 296) _d	135,5 (55 – 201) _d	0,140 _b
HDL	21,8 (11,7) _c	20,5 (12,3) _c	0,704 _a
LDL	85 (11 – 224) _d	78,5 (11 – 128) _d	0,343 _b
Trigliserid	185 (57 – 550) _d	201 (69 – 414) _d	0,990 _b
PT	13,2 (10,6 – 36,5) _d	13,9 (12 – 32,3) _d	0,091 _b
aPTT	29 (18,2 – 46,3) _d	28,6 (18,6 – 45,4) _d	0,960 _b
INR	1,06 (0,76 – 3,78) _d	1,13 (0,87 – 2,33) _d	0,176 _b

^a Parametrik testlerden bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

^b Non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı.

^c Normal dağılıma uyan veriler için “ortalama” ve parantez içi “standart sapma” değerleri belirtildi.

^d Normal dağılıma uymayan veriler için “medyan” ve parantez içi “en düşük – en yüksek değerler” belirtildi.

ALP: alkalen fosfataz; ALT: alanin transaminaz; aPTT: aktive parsiyel protrombin zamanı; AST: aspartat aminotransferaz; Ca: kalsiyum; Cl: klor; CRP: C-reaktif protein; D.Bil: direkt bilirubin; GGT: gama-glutamyl transferaz; Hb: hemoglobin; Hct: hematokrit; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; INR: uluslararası düzeltme oranı; K: potasyum; LDH: laktat dehidrogenaz; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; MCV: ortalama eritrosit hacmi; Mg: magnezyum; MPV: ortalama trombosit hacmi; Na: sodyum; NEU(%): nötrofil/lökosit yüzdesi; P: fosfor; PLT: trombosit sayısı; NT-proBNP: N-terminal beyin natriüretik peptid öncülü; PT: protrombin zamanı; RDW: eritrosit dağılım genişliği; T.Bil: total bilirubin; WBC: beyaz küre sayısı.

Tablo 11. IVIG tedavi yanıtılığına göre laboratuvar bulgularının merkezi eğilim ölçüleri

Değişken	IVIG duyarlı (n=203)	IVIG dirençli (n=56)	P değeri
Sedimentasyon	65,5 (28,1) ^c	71,6 (27,9) ^c	0,536 ^a
WBC	12 800 (1 000 – 49 570) ^d	15 850 (3 800 – 33 230) ^d	0,005^b
NEU (%)	60,09 (17,17) ^c	65,44 (16,31) ^c	0,813 ^a
Eozinofil sayısı	195 (0 – 2 060) ^d	205 (0 – 1 890) ^d	0,370 ^b
Hb	10,64 (1,49) ^c	10,47 (1,44) ^c	0,005^a
Hct	32,46 (4,25) ^c	31,63 (4,02) ^c	0,002^a
MCV	77,1 (51 – 90) ^d	77,9 (59,5 – 93,9) ^d	0,533 ^b
RDW	13,6 (9,8 – 31,3) ^d	13,9 (10,1 – 21,8) ^d	0,610 ^b
PLT	381 300 (95 000 – 2 099 000) ^d	384 500 (51 000 – 1 356 000) ^d	0,783 ^b
MPV	7,54 (1,69) ^c	7,71 (1,72) ^c	0,508 ^a
CRP	65 (1 – 431) ^d	88,8 (3,1 – 369) ^d	0,012^b
Prokalsitonin	0,360 (0,042 – 54,26) ^d	0,666 (0,107 – 1,18) ^d	0,419 ^b
Ferritin	158 (6,6 – 1 591) ^d	168 (7,8 – 1130) ^d	0,652 ^b
Total Protein	6,8 (4,2 – 10,3) ^d	6,8 (4,5 – 11,6) ^d	0,336 ^b
Albumin	3,7 (2,1 – 4,5) ^d	3,7 (2,3 – 4,9) ^d	0,846 ^b
AST	32 (11 – 604) ^d	40,9 (4 – 628) ^d	0,038^b
ALT	22 (4 – 527) ^d	24 (5 – 705) ^d	0,156 ^b
GGT	19 (5 – 1030) ^d	34 (7 – 339) ^d	0,073 ^b
LDH	322 (171 – 686) ^d	383 (170 – 944) ^d	0,022^b
ALP	150 (87 – 512) ^d	179 (75 – 554) ^d	0,665 ^b
T.Bil	0,22 (0,03 – 2,79) ^d	0,26 (0,09 – 6,54) ^d	0,363 ^b
D.Bil	0,09 (0,01 – 2,66) ^d	0,13 (0,01 – 6,34) ^d	0,192 ^b
Na	136 (121 – 143) ^d	134 (127 – 141) ^d	0,014^b
K	4,48 (0,6) ^c	4,57 (0,62) ^c	0,064 ^a
Cl	99 (4,7) ^c	99,4 (4,4) ^c	0,136 ^a
Ca	9,29 (0,66) ^c	9,3 (0,6) ^c	0,756 ^a
P	4,3 (0,9) ^c	4,1 (1) ^c	0,887 ^a
Mg	2,2 (1,6 – 3,4) ^d	2,2 (1,7 – 2,7) ^d	0,543 ^b
Üre	16 (1 – 95) ^d	18 (7 – 58) ^d	0,292 ^b
Kreatinin	0,3 (0,09 – 1,03) ^d	0,3 (0,16-0,66) ^d	0,576 ^b
Ürik asit	2,8 (0,8 – 14) ^d	2,9 (1,6 – 5,4) ^d	0,649 ^b
Troponin I	0,003 (0,003 – 0,03) ^d	0,007 (0,003 – 0,127) ^d	0,028^b
CK-MB	25 (11 – 51) ^d	29 (16 – 47) ^d	0,413 ^b
NT-proBNP	253 (55 – 8 149) ^d	2 925 (277 – 35 000) ^d	0,004^b
T.Kolesterol	142 (77 – 296) ^d	151 (55 – 245) ^d	0,744 ^b
HDL	21,9 (10,5) ^c	20,7 (14,6) ^c	0,704 ^a
LDL	84,5 (28 – 224) ^d	81 (11 – 172) ^d	0,473 ^b
Trigliserid	167 (57 – 440) ^d	219 (69 – 550) ^d	0,016^b
PT	13,1 (10,6 – 20,7) ^d	13,8 (11,6 – 36,5) ^d	0,031^b
aPTT	29,2 (18,2 – 46,3) ^d	28,7 (21,1 – 45,4) ^d	0,467 ^b
INR	1,06 (0,76 – 1,83) ^d	1,13 (0,8 – 2,98) ^d	0,291 ^b

^a Parametrik testlerden bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

^b Non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı.

^c Normal dağılıma uyan veriler için “ortalama” ve parantez içi “standart sapma” değerleri belirtildi.

^a Normal dağılıma uymayan veriler için “medyan” ve parantez içi “en düşük – en yüksek değerler” belirtildi.

ALP: alkalen fosfataz; ALT: alanin transaminaz; aPTT: aktive parsiyel protrombin zamanı; AST: aspartat aminotransferaz; Ca: kalsiyum; Cl: klor; CRP: C-reaktif protein; D.Bil: direkt bilirubin; GGT: gama-glutamil transferaz; Hb: hemoglobin; Hct: hematokrit; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; INR: uluslararası düzeltme oranı; K: potasyum; LDH: laktat dehidrogenaz; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; MCV: ortalama eritrosit hacmi; Mg: magnezyum; MPV: ortalama trombosit hacmi; Na: sodyum; NEU(%): nötrofil/lökosit yüzdesi; P: fosfor; PLT: trombosit sayısı; NT-proBNP: N-terminal beyin natriüretik peptid öncülü; PT: protrombin zamanı; RDW: eritrosit dağılım genişliği; T.Bil: total bilirubin; WBC: beyaz küre sayısı.

4.2. GENETİK BULGULAR

Tüm ekzom analiziyle değerlendirilen 97 hastada literatürde yatkınlık ile ilişkilendirilmiş belirli gen lokusları ve analizde saptanan varyantların bir kısmı aşağıda listelendi.

- 1) **ITPKC:** (rs28493229); (rs185356090); (**rs758294826**); (rs112628847); (rs139491097)
- 2) **BLK:** (rs142352008); (rs368427116); (rs77401687); (rs55758736); (ENSP00000259089.4:p.Leu100Val)
- 3) **FCGR2A:** (rs9427397); (rs9427398); (rs1801274); (rs11810143); (rs147892588); (**rs409763**); (rs148465413)
- 4) **CASP3:** (rs2705897)
- 5) **CD40:** (rs761229326); (rs11569321); (rs41282788); (rs7273698); (rs11086998); (ENSP00000361350.3:p.Thr101Ser)
- 6) **ORAI:** (rs549883296); (rs554617167); (rs3825174); (rs554617167); (rs3741596); (rs3741597)
- 7) **ABCC4:** (rs774401052); (rs11568644); (rs11568694); (rs3765534); (rs778521405 / rs756859429); (rs11568658); (rs11568681)
- 8) **TLR6:** (rs5743820); (rs5743815); (rs3796508); (rs5743811); (rs5743808); (ENSP00000371376.1:p.Phe133Leu)
- 9) **IL16:** (rs11857713); (rs4778636); (rs11073001); (rs11556218); (rs1803275); (rs11325); (rs4778640)
- 10) **TNFSF14:** (rs344570); (rs344560)
- 11) **NEATC2:** (rs12479626)

Hastaların tüm ekzom analizi ardından, KAA gelişimi ve IVIG direncine göre oluşturulan vaka ve kontrol grupları arasındaki risk analiz sonuçları alt başlıklar halinde verildi. Bulgu özetinde yalnızca “*Odds oranı (OR)* >1” olan varyantlara yer verildi. SNV frekansı belirlemede örneklem grubunun yeterli sayıda birey içermemesi nedeniyle saptanan *p* değeri >0,05 bulundu.

4.2.1. Koroner Arter Anevrizması İlişkili Polimorfizmler

Tüm ekzom analiziyle değerlendirilen KAA gelişen 25, KAA gelişmeyen 72 hastanın; SNV frekans analizi sonucu bir kısım varyant varlığında risk artışı görüldü.

Bunlar: *ITPKC* geninde “rs28493229” [OR: 2,16]; *ITPKC* geninde “rs112628847” [OR: 3,14]; *CD40* geninde “rs11086998” [OR: 2,96]; *Orai* geninde “rs3741595” [OR: 1,61]; *ABCC4* geninde “rs11568694” [OR: 1,48]; *ABCC4* geninde “rs3765534” [OR: 2,96]; *BLK* geninde “rs142352008” [OR: 2,96]; *BLK* geninde “rs55758736” [OR: 1,46]; *FCGR2A* geninde yerleşimli “rs409763” [OR: 2,96] SNV’ler idi.

ITPKC geninde “rs28493229” iki hastada homozigot saptandı.

Varyantların transkripsiyona etki türü, literatürde kayıtlı toplum sıklığı (gnomAD) ve serimizde görülen frekansına ilişkin bulgular *Tablo 12*’de özetlendi.

4.2.2. IVIG Direnci İlişkili Polimorfizmler

Tüm ekzom analiziyle değerlendirilen IVIG yanıtı 61, IVIG dirençli 37 hastanın; SNV frekans analizi sonucu bir kısım varyant varlığında risk artışı görüldü. Bunlar: *ITPKC* geninde “rs10420685” [OR: 1,41]; *ITPKC* geninde “rs112628847” [OR: 3,52]; *CASP3* geninde “rs2705897” [OR: 1,26]; *CD40* geninde “rs11086998” [OR: 1,64]; *Orai* geninde “rs1129271” [OR: 2,97]; *ABCC4* geninde “rs11568694” [OR: 3,52]; *ABCC4* geninde “rs2274404” [OR: 1,64]; *TLR6* geninde “rs5743820” [OR: 1,7]; *BLK* geninde “rs142352008” [OR: 1,64]; *BLK* geninde “rs55758736” [OR: 3,37]; *FCGR2A* geninde “rs9427397” [OR: 1,47]; *IL16* geninde “rs11556218” [OR: 2,34]; *TNFSF14* geninde “rs344560” [OR: 2,32] ve *NFATC2* geninde yerleşimli “rs12479626” [OR: 1,67] SNV’ler idi.

CASP3 geninde “rs2705897” 14, *Orai* geninde “rs1129271” üç, *FCGR2A* geninde “rs9427397” üç ve *ITPKC* geninde “rs112628847” bir hastada homozigot saptandı.

Varyantların transkripsiyona etki türü, literatürde kayıtlı toplum sıklığı (gnomAD) ve serimizde görülen frekansına ilişkin bulgular *Tablo 13*’te özetlendi.

Tablo 12. Varyantların frekansları ve KAA gelişimiyle ilgili risk analizi

Varyantların frekansları ve KAA gelişimiyle ilgili risk analizi									
Gen	dbSNP	Kromozom: pozisyon	Değişim	Protein isimlendirme	Sonuç	Popülasyon (gnomAD)	Toplam (n=97)	KAA (+) (n=25)	Risk ilişkisi OR (%95 GA)
ITPKC	rs28493229	19:41224204	G>C	c.1155+9G>C	intron bölgesi	0,1083	27 (0,278)	10 (0,4)	2,16 (0,820 - 5,676)
ITPKC	rs112628847	19:41235167	G>A	p.Arg439His	missense mut.	0,0377	6 (0,062)	3 (0,12)	3,14 (0,590 - 16,673)
CD40	rs11086998	20:44757524	C>G	p.Pro227Ala	missense mut.	0,008	2 (0,021)	1 (0,04)	2,96 (0,178 - 49,149)
ORAI	rs3741595	12:122079189	C>T	p.Ile184=	=	0,1441	42 (0,433)	13 (0,52)	1,61 (0,643 - 4,011)
ABCC4	rs11568694	13:95735520	C>A	p.Val854Phe	missense mut.	0,0045	6 (0,062)	2 (0,08)	1,48 (0,254 - 8,610)
ABCC4	rs3765534	13:95815415	C>T	p.Glu757Lys	missense mut.	0,0125	2 (0,021)	1 (0,04)	2,96 (0,178 - 49,149)
BLK	rs142352008	8:11400849	C>T	p.Pro39Leu	missense mut.	0,0016	2 (0,021)	1 (0,04)	2,96 (0,178 - 49,149)
BLK	rs55758736	8:11405576	G>A	p.Ala71Thr	missense mut.	0,0121	3 (0,031)	1 (0,04)	1,46 (0,126 - 16,813)
FCGR2A	rs409763	1:161483723	G>A	c.780+1G>A	krpılma bölgesi	0,0015	2 (0,021)	1 (0,04)	2,96 (0,178 - 49,149)

A: adenin; C: sitozin; dbSNP: Single Nucleotide Polymorphism Database; G: guanin; GA: güven aralığı; KAA: koroner arter anevrizması; OR: Odds ratio; T: timin.

Tablo 13. Varyantların frekansları ve IVIG direnciyle ilgili risk analizi

Varyantların frekansları ve IVIG direnciyle ilgili risk analizi									
Gen	dbSNP	Kromozom: pozisyon	Değişim	Protein isimlendirme	Sonuç	Popülasyon (gnomAD)	Toplam (n=97)	Direnç (+) (n=37)	Risk ilişkisi
									OR (%95 GA)
<i>ITPKC</i>	rs10420685	19:41235120	A>G	p.Ala423=	=	0,1010	11 (0,113)	5 (0,135)	1,41 (0,397 - 4,982)
<i>ITPKC</i>	rs112628847	19:41235167	G>A	p.Arg439His	missense mut.	0,0377	6 (0,062)	4 (0,108)	3,52 (0,611 - 20,236)
<i>CASP</i>	rs2705897	4:185553098	T>G	c.308-4A>C	kırılma bölgesi	0,7239	88 (0,907)	34 (0,919)	1,26 (0,295 - 5,373)
<i>CD40</i>	rs11086998	20:44757524	C>G	p.Pro227Ala	missense mut.	0,0080	2 (0,021)	1 (0,027)	1,64 (0,099 - 27,023)
<i>ORAI</i>	rs1129271	7:102087202	T>C	p.Leu156=	=	0,1205	8 (0,082)	5 (0,135)	2,97 (0,665 - 13,244)
<i>ABCC4</i>	rs11568694	13:95735520	C>A	p.Val854Phe	missense mut.	0,0045	6 (0,062)	4 (0,108)	3,52 (0,611 - 20,236)
<i>ABCC4</i>	rs2274404	13:95847194	A>G	c.1162-3T>C	kırılma bölgesi	0,0013	2 (0,021)	1 (0,027)	1,64 (0,099 - 27,023)
<i>TLR6</i>	rs5743820	4:38828828	G>A	p.Thr756Met	missense mut.	0,0066	8 (0,082)	4 (0,108)	1,7 (0,398 - 7,243)
<i>BLK</i>	rs142352008	8:11400849	C>T	p.Pro39Leu	missense mut.	0,0016	2 (0,021)	1 (0,027)	1,64 (0,099 - 27,023)
<i>BLK</i>	rs55758736	8:11405576	G>A	p.Ala71Thr	missense mut.	0,0121	3 (0,031)	2 (0,054)	3,37 (0,295 - 38,551)
<i>FCGR2A</i>	rs9427397	1:161476204	C>T	p.Gln63Ter	stop kodon	0,0824	34 (0,351)	15 (0,405)	1,47 (0,627 - 3,451)

A: adenin; C: sitozin; dbSNP: Single Nucleotide Polymorphism Database; G: guanin; GA: güven aralığı; IVIG: intravenöz immunglobulin; OR: Odds ratio; T: timin.

A: adenin; C: sitozin; dbSNP: Single Nucleotide Polymorphism Database; G: guanin; GA: güven aralığı; IVIG: intravenöz immunglobulin; OR: Odds ratio; T: timin.

4.2.3. Nadir Varyantlar ve Sorumlu Gen Tayini

Seri içinde sınırlı sayıda vakada saptanan *nadir varyantlar* arasında “*kliniği belirsiz*” (*Uncertain Significance*) olanlar *ITPKC* geninde (**rs758294826**); *FCGR2A* geninde (**rs409763**) SNV’leri ile *CD40*, *ORAI*, *ABCC4* lokuslarında yerleşimli bazı varyantlardı. Bu varyantların genel popülasyonda görülme sıklıkları ise 0,0000159 – 0,0034 aralığındaydı. Klinik verileriyle değerlendirildiği zaman söz konusu varyantlara sahip bireylerin özellikle IVIG direnci ve koroner arter lezyonu olması önemli bir bulguydu. Yine nadir varyant saptanan iki ayrı vakanın yatışında aseptik menenjit ve kolestaz gelişmişti.

Araştırmamız dahilinde sırada, saptanan *nadir varyantları* taşıyan hastaların ebeveynlerine ait örneklerde transkriptom dizileme ve analizleri planlanmaktadır. Böylece hastaların bahsi geçen *nadir varyantların* hastalıkla ilişkili olup olmadıkları daha detaylı araştırılabilir. Projenin güncel analiz çıktılarına tez metni kapsamında yer verilmiş olup, devam eden biyoinformatik analiz ve fonksiyonel çalışma bulgularına dair sonuçlar ise yakın gelecekte ayrı bir yayın kapsamında sunulacaktır.

5. TARTIŞMA

5.1. KLİNİK ve EPİDEMİYOLOJİ

Kawasaki hastalığı, genelde küçük ve orta damarları etkileyen, kendini sınırlayan akut ateşli sistemik bir vaskülitir. Genellikle 6 ay – 5 yaş arası görülen hastalığın, tedavi edilemediği takdirde %15 – 25 oranında koroner arter anevrizması (KAA) veya ektazi geliştirdiği bildirilmektedir [3,129,130]. KH, erken dönemde gelişebilecek kardiyak komplikasyonların yanı sıra, erişkinlik çağına uzanan ateroskleroza bağlı iskemik kalp hastalıklarına yatkınlık oluşturmaları nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.

Kawasaki hastalığı tanısı bütün popülasyonlarda ve tüm dünyada bildirilmekte fakat; sıklığı farklı etnik gruplar arasında ve bölgeden bölgeye dramatik olarak değişmektedir. Çalışmalarda genellikle insidans ölçütü olarak 5 yaş altı 100 000 çocukta yıllık tanı sayısı kullanılmaktadır. Şubat 2020’de yayınlanan bir derlemeye ait güncel verilere göre KH, Kuzeydoğu Asya ülkelerinde ve özellikle Japonya’da daha sık olarak bildirilmekte olup, Sahra Altı Afrika ülkelerinde en düşük insidansa sahiptir [131]. Geçmişteki değerlendirmelerde Japonya’da 2014 yılında rapor edilen insidans, beş yaşın altındaki 100 000 çocukta yılda 308 oranıyla tespit edilmiş en yüksek seviyeye ulaşmıştır [23]. Bir başka deyişle Japonya’da her 65 çocuktan birinde beş yaşına kadar KH görülmektedir [24]. Bildirilen en yüksek ikinci oran ise Güney Kore’de beş yaş altı çocuklarda 199,7 / 100 000 iken [25], Tayvan ise beş yaş altı çocuklarda 82,8/100 000 ile üçüncü sırada gelmektedir [26]. Ağırlıklı olarak Asya kökenli olmayanların oluşturduğu toplumlardaki sıklık ise genelde yine beş yaş altı çocuklar için 10–20/100 000’dir [27]. Kuzey Amerika, Avustralya, Avrupa’da beş yaş altı çocuklarda KH insidansı 4–25/100 000 saptanmıştır [28–31]. Pek çok Avrupa ülkesinde insidans <16 / 100 000 olarak rapor edilmiştir [28]. Amerika’da 18,1 / 100.000, Kanada’da ise 21,9 / 100 000 bulunmuştur [28,32]. Ülkemize ait serilerde vaka sayıları sınırlı olup epidemiyolojik anlamda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Mevsimsel dağılım gösteren KH, Japonya’da en çok ocak ve temmuz, Kore’de aralık-ocak ve haziran-temmuz, Tayvan’da mayıs-haziran, Amerika’da ise kış ve ilkbahar aylarında görülür [26,28,33,34]. Çalışmamızda KH tanısı en çok kış

(%32), en az sonbahar mevsiminde (%14,7) konuldu. Aylara göre bakıldığında şubat (%13,1) ilk sırada yer alırken, ekim (%4,6) başvuruların en az olduğu aydı. Bu durum KH etiyojisinde enfeksiyonların tetikleyici olduğu görüşünü desteklemektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda cinsiyete göre hastalığın dağılımında, E/K oranı 1,4 – 1,7 arasında rapor edilmiştir [23,27,30,41]. Bizim serimizde E/K oranı: 1,67 bulunarak yapılmış çalışmalarla uyumlu saptandı. Zhang ve ark. 2019’da Çin’de yaptıkları çalışmada, koroner arter lezyonu gelişme sıklığının erkeklerde anlamlı oranda yüksek olduğunu saptamış ve bunu vücut kitle indeksiyle ilişkilendirmişlerdir (p: 0,011) [132]. Çalışmamızda da erkeklerin %13,6’sında, kızların %8,2’sinde KAA geliştiği görülmüştür ancak aradaki bu farklılık istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır. Yayınlanan kılavuzlarda hastaların çoğunlukla 5 yaş altında (%80) tanı aldığı belirtilmektedir [2,3]. Benzer olarak bizim olgularımızın da %76,4’ü 5 yaş altında tanı almıştı.

Tanımlandığı ilk yıllardan beri “odağı bilinmeyen ateş (FUO)” ayırıcı tanısında önemli yer edinen KH’ye karşı klinisyenlerin -özellikle aile hekimleri ve çocuk doktorları- farkındalığının artırılması gerekmektedir. Serimizde vakaların %90,7’sine yatış başvurusu öncesinde ayaktan tedaviyle farklı antibiyotikler reçete edilmişti. Erken tanı ve tedaviyle KAA gelişim riskinin %5’in altına inerken hastalarımızda bu oranın %11,6 olarak yüksek bulunmasının muhtemel sebepleri arasında tanı gecikmesinin rolü ve önemi yadsınamaz.

Koroner tutulum oranı çeşitli serilerde kılavuza göre farklılıklar gösterebilmektedir. Melanori ve ark., hastalarında koroner arter lezyon görülme sıklığını %15,5 bulmuşlardır [133]. Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların %17,4’ünde koroner etkilenme izlenirken bunların 2/3’ünde koroner arterler anevrizmatik saptandı. 2019’da ülkemizde yapılan bir başka çalışmada Yılmaz ve ark., vaka serilerinde tanı anı KAA insidansını %29 saptamışlardır [134].

Hastalık için geliştirilen spesifik bir test bulunmayıp, uzamış ateş başvurusunda fizik muayene bulgularından oluşan beş temel kritere dayanarak tanı konmaktadır. Bulguların görülme sıklığı çalışmalarda farklı sıralanmaktadır. Saundankar ve ark., en çok oral mukozal değişiklik (%96,5) ve döküntü (%96) saptadıklarını rapor etmişlerdir [30]. Benzer sonuçlara Cezayir’de Boudiaf ve ark. da ulaşmıştır [135]. Binder ve ark. ise klinik bulgular arasında en sık konjonktivite

(%84,4) rastlamışlardır [136]. Mastrangelo ve ark. da çalışmalarında KH tanılı infantlarda konjonktiviti (%81,2) en sık bulgu olarak bildirmişlerdir [137]. Yılmaz ve ark., mukozal değişiklikleri (%85) konjonktivitten (%70) daha sık bulmuşlardır [134]. Serimizde beş temel klinik bulgudan en sık görüleni dudak ve oral mukoza değişiklikleriydi (%79,5). Servikal lenfadenopati sıklığı ise görece en düşüktü (%47,9). Yoskovitch ve ark. Kanada’da on yıllık hasta grubu üzerindeki analizde bulgular arasında en nadir olarak servikal lenfadenopatiye rastladıklarını rapor etmişlerdir [138].

Çalışmamızda tanı tiplerine göre (tipik – inkomplet KH) klinik bulguların sıklık sıralamaları arasında fark bulunmadı. Behmadi ve ark. 2019 yılında yazdıkları makalede, kardiyak tutulum açısından atipik KH’lerde koroner arter ektazisinin daha sık gözlenmesiyle birlikte, KAA için iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir [139]. Bizim hasta grubumuzda da tanı tipine göre koroner arter anevrizması ve IVIG direnci sıklığı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. (p : 0,206 ve p : 0,796)

Tanı kriteri olan tipik beş bulgu, hastalarda en sık görülenler olup, KH’nin çok sayıda atipik bulgusu da tanımlanmıştır. Serimizde saptanan atipik bulgular arasında *diyare* %8,1, *artrit* %4,6, *aseptik menenjit* %5,8 oranında kaydedilirken, diğerleri (kusma, karın ağrısı, sarılık, hepatomegali, hidropik safra kesesi, fasiyal paralizi, üveit, pnömoni) daha nadirdi. Bu klinikler genellikle selim seyirli olup yatış esnasında destek tedavisiyle normale dönmektedir. *Aseptik menenjit* tablosu etiyolojik açıdan IVIG yan etkisine bağlanmaktadır [140]. Kemmotsu ve ark., aseptik menenjit sıklığının %0 – 11 arası değiştiğini ve serilerinde saptadıkları dört hastanın nörolojik sekel bırakmadan iyileştiğini belirtmişlerdir [141]. Baker ve ark. ise 198 vakayı içeren çalışmalarında diyareyi %26, artriti %15 hastada saptadıklarını bildirmişlerdir [142]. Yu ve ark. geçtiğimiz yıl, *bilateral fasiyal paralizi* ile başvuran bir infantta gelişen dev anevrizmayı bildirdikleri vaka raporunda, uzamış ateş ve yüz felciyle başvuran hastanın ayırıcı tanısında inkomplet KH’yi düşünmenin önemini vurgulamışlardır [143]. Yellamaty ve ark., bundan iki ay önce yayınladıkları vaka raporunda 23 aylık bir hastada sadece kusma, ateş ve döküntü şikayetleri ardından *safr kesesinde hidrops* geliştiğini, günler sonra temel klinik bulguların oturduğunu bildirmişlerdir [144]. Yine 2020 Ocak ayı içinde Shiari ve ark., KH tanılı hastalarda oküler tutulumu olan ve

olmayan iki grubu karşılaştırmışlar; *üveit* varlığını nötrofili, akut faz reaktanlarında artış ve koroner arter dilatasyonu için risk kabul etmişlerdir [145]. KH kliniğinde karşılaşılan bulgulardan bir diğeri de *BCG* aşı yeri etrafında lokalize eritem ve endurasyon görülmesidir. Araki ve ark., *BCG* skarında görülen değişiklik varlığına göre iki grup hastayı karşılaştırmış, KAA insidansı açısından anlamlı fark saptamamışlardır [146]. Bizim hasta grubumuzda yaptığımız analizlerde temel klinik bulgulardan “servikal lenfadenopati ve döküntü” varlığı KAA gelişimi açısından negatif rölatif risk faktörü olarak değerlendirildi. Yani bu semptomların yokluğunda KAA sıklığının anlamlı olarak arttığı görüldü. (p : <0,001) *BCG* skar varlığında ise KAA sıklığında anlamlı düzeyde artış gözlemlendi. (p : 0,002) Serimizde diğer atipik bulgular ile KAA sıklığı arasındaki ilişki analiz edildiğinde özellikle diyare gelişen çocuklarda KAA insidansında anlamlı yükseklik olduğu sonucuna ulaşıldı. (p : 0,001)

Çalışmamızda hastaların özgeçmişleriyle KAA insidansı arasında korelasyon gösterebilecek durumları araştırırken ilginç bir sonuca ulaşıldı. Gestasyon yaşlarına göre postterm doğum öyküsüne sahip hastalarda KAA insidansı anlamlı düzeyde artmıştı. (p : 0,004) Güncel literatür taramasında KH ve anevrizma gelişimiyle postmaturite ilişkisi hakkında bildirilmiş herhangi bir yayın bulunmamaktadır. İntrauterin matürasyon derecesinin immün sistem gelişimine etkisini araştıran çalışmalar değerlendirildi. Barbaro ve ark., iki yıl süreyle yenidoğanlarda kuru kan örnekleriyle yapılan PCR çalışmalarında T ve B lenfosit aktivasyonunu gösteren reseptör eksizyon halkası düzeyleri ölçülmüş, gestasyon yaşıyla ilişkili olarak pretermelerde aktivitede azalma olduğu raporlanmıştır [147]. Başka bir araştırmada Weissenbacher ve ark., amniyotik sıvı örneklerinde CD4⁺ T lenfosit ilişkili sitokin düzeylerini ölçmüşler, *TNF- α* , *IL-4*, *IL-10*, *IL-12*, *CCL4* ve *CXCL1* seviyelerinin anne yaşı ve fetal cinsiyetten etkilenmediği, fakat gestasyon yaşına göre anlamlı değişkenlik gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır [148].

Laboratuvar bulguları açısından KH'nin akut fazında tipik olarak; nötrofil hakimiyetinde normal veya artmış lökosit sayısı, CRP ve sedimentasyon (ESR) gibi akut faz reaktanlarında artış görülür. Aynı zamanda hiponatremi, hipoalbuminemi, transaminaz düzeylerinde artış ve steril piyüri de izlenebilir. Trombositoz ise ikinci haftada sık rastlanır [2]. 2019'da Melanori ve ark., lökositoz, nötrofili, ESR ve CRP düzeylerinde artış, hemoglobin ve hematokritte azalma izlenen hastalarında kardiyak

komplasyonlar açısından rölatif riske dair anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir [133]. Nakamuro ve ark., serum sodyum düzeyinin <135 mEq/L olmasının dev anevrizma gelişimi için %78 duyarlılıkla prediktif olduğunu savunmuşlardır [71]. Muto ve ark., lökositoz ve nötrofili durumunda IVIG tedavisine yanıtlılığın azaldığını göstermişlerdir [149]. Ae ve ark. 2020 Mart ayında yayınladıkları makalede, hastalarda IVIG yanıtıslılığına bağlı akut fazda trombosit sayısında ciddi değişimler görülebildiğini, tanı anındaki trombositoz ve yatıştan sonra gelişen trombositopeninin KAA riskiyle yakın ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir [150]. Son altı ay içinde kardiyak belirteçlerden NT-proBNP hakkında yapılmış araştırmalarda, yüksek serum düzeylerinde Zhang H. [151] koroner arter lezyonu sıklığında, Shao ve ark. [152] ise IVIG direnci riskinde anlamlı korelasyon saptamışlardır. Bizim alışmamızda koroner arter lezyonu gelişen hasta grubunda anlamlı olarak; lökositoz, eozinofili, trombositoz, normositik anemi, biyokimyada CRP, serum potasyum, troponin I, NT-proBNP düzeylerinde artış ve serum total protein, üre, kreatinin değerlerinde azalma görüldü. Hastalar tedavi yanıtlılığına göre gruplandırıldığında ise; IVIG dirençli vakalarda anlamlı olarak, lökositoz, trombositoz, normositik anemi, hiponatremi, biyokimyada CRP, AST, LDH, troponin I, NT-proBNP, trigliserid düzeylerinde artış, koagülasyon testlerinde protrombin zamanında (PT) uzama ve serum total protein değerlerinde azalma görüldü. 2019’da Talarico ve ark., trombositopeni ve trigliserid düzeylerindeki artış ile, hastalığın şiddeti ve IVIG direnci arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir [153]. Hasta grubumuzun genelinde ortalama trigliserid düzeyi yaşa göre normallerden yüksek iken HDL anlamlı olarak düşük bulundu. Newburger ve ark., lipit profilindeki bu değişiklikleri akut fazda lipoprotein kompozisyonundaki değişim ile ilişkilendirmiştir [74]. Lee ve ark. protein profili ve HDL seviyelerindeki düşmeyi IVIG etkisiyle açıklamışlar, hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında alınan seri kan örnekleriyle bir haftalık süreçte değerlerin normal aralığa döndüğünü göstermişlerdir [154].

Hastalığın akut döneminde uygulanan yüksek doz IVIG tedavisiyle koroner arter lezyonu gelişme ihtimalinin azaldığı bilinmektedir. Dolayısıyla hastaların standart tedaviye verdikleri cevap, komplasyon riskini belirleyen önemli bir faktördür. Fabi ve ark., 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında IVIG’e yanıtlı ve dirençli hasta gruplarında koroner arter lezyonu sıklığını sırasıyla, %19,6 ve %37,2

saptamışlardır ($p: 0,01$) [155]. Aynı sene içinde Yan ve ark. tarafından yapılan ve 26 000'in üzerinde hastayı kapsayan meta-analizde IVIG direnciyle KAA riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($OR: 3,43$; %95 GA: 2,07–5,67) [156]. Çalışmamızda koroner arter lezyonu gelişme insidansı IVIG yanıtı ve dirençli grupta sırasıyla, %17,3 ve %42,2 olup, aralarındaki korelasyon anlamlı bulunmuştur. ($p: <0,001$)

Günümüzde IVIG dirençli olgularda tedavi konusunda henüz net bir görüş birliği yoktur. Literatürde dirençli olgularda ikinci bir IVIG dozu [19], pulse metilprednizolon (MPZ) [90], infliksimab [91], siklosporin [93], siklofosamid, metotreksat [94], TNF- α blokajı [92], plazmaferez [95] gibi tedavilerden yarar gördüğü bildirilmiştir. Blankier ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada atorvastatinin, hayvan modellerinde KAA gelişiminde önemli rol oynayan T-hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu, TNF- α üretimini, elastolitik proteaz ve matriks metalloproteinaz-9 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir [157]. TNF- α seviyesi KH olan çocuklarda artmaktadır [158]. TNF- α genetik polimorfizmi, KH'ye yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle TNF- α blokajının KH tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. KH'de erken TNF- α reseptör antagonisti kullanımının etkili olabileceği belirtilmiştir. İnfliksimabın, TNF- α 'ya bağlanarak etki ettiği ve IVIG dirençli olgularda etkili olduğu gösterilmiştir [91]. Etanerceptin, IVIG dirençli olgularda yararlı olduğu ifade edilmiştir [159]. Absiksimabın da trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü olup akut ve subakut fazda geniş anevrizmalı olgularda kullanılabileceği belirtilmiştir [3,91]. Standart tedavi alan hastalara göre 4 – 6 aylık takip sonucunda absiksimab ile anevrizma regresyonunun daha belirgin olduğu bildirilmiştir [3,104].

Furusho ve ark. [84] tarafından ilk kez 1984 yılında KH tedavisinde IVIG kullanımı bildirildiği tarihe kadar kortikosteroidler (KS) yaygın şekilde kullanılmakta idi. Kato ve ark., [96] 17 hastayı içeren çalışmalarında, tek başına KS kullanımının %65 oranında KAA gelişimiyle sonuçlandığını göstermişlerdir. Buna dayanarak tek başına KS kullanımı kılavuzlarda önerilmemiştir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek riskli veya IVIG dirençli olgularda KS tedavisinin, koroner arter lezyonu gelişme ihtimalini düşürdüğü, hastanede yatış ve ateş süresini kısalttığı, CRP, ESH ve diğer inflamatuvar belirteçlerin düzeyini azalttığı, IVIG tekrar dozu veya diğer farmakolojik ajanlara gereksinimi azalttığı bildirilmiştir [97-103].

Hastada ateşin düşmediği veya tekrar yükseldiği IVIG direnci olarak tanımlanan durumlar için, bazı vakalarda IVIG sonrası KS'ler kullanılırken, bazı vakalara ikinci kez IVIG verilmektedir. IVIG dirençli hastaların 2/3'ü ikinci doz IVIG'e yanıt verirken, bazı çalışmalarda IVIG dirençli olgularda pulse MPZ tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir [105,106]. Japonya'da 237 vakalık bir seride IVIG dirençli hastaların ikinci kez IVIG ve pulse MPZ tedavi yanıtları karşılaştırılmış ancak anlamlı bir fark bulunmamıştır [160]. Ju Young Kim ve Hyun Jung Kim 33 aylık IVIG dirençli bir olguda dördüncü doz IVIG tedavisi sonrası iyileşme sağlamışlardır [161]. Inoue ve ark., dirençli vakalarda KS ve IVIG kombinasyonun daha iyi olduğunu göstermişlerdir [99]. Chen ve ark., dokuz merkezden 1011 hastayı kapsayan meta-analizlerinde, yüksek riskli görülen hastalara başlangıçta kombine IVIG ve KS tedavi rejimi ile koroner arter lezyon riskinin anlamlı ölçüde azaldığını (OR: 0,3), yan etki riski açısından anlamlı fark bulunmadığını saptamışlardır [162]. Ebato ve ark., IVIG direnci olabileceği ön görülen 71 vakaya başlangıçta IVIG ve MPZ tedavisi, yanıt alınamayan vakalara ikinci doz IVIG, buna da cevap vermeyen üç olguya infliximab vermişler, bir olguda plazma değişimi yapmışlar; ilk tedavi olarak IVIG ve pulse MPZ kombinasyonun IVIG dirençli olguların %83,8'inde etkili olduğunu göstermişlerdir [163]. Bizim çalışmamızda 39 hastaya (%15,1) tekrarlayan IVIG dozu uygulanırken, 49 (%18,9) hastaya farklı dozlarda KS tedavisi verildi. Bir hastanın plazmaferez gereksinimi oldu. Kliniğimizde KH için biyolojik ajan yoluyla tedavi deneyimi olmadı. Newburger ve ark., hastalığın tekrarlama riskini %3 olarak bildirmiştir [5]. Bizim grubumuzda ise 12 hastanın (%4,6) ikinci defa yatış gereksinimi olmuştu.

Dominguez ve ark., KH tanılı hastaların yoğun bakıma yatış gereksinimi olanlar hakkında analizlerde bulundukları vaka kontrol çalışması yayınladılar [164]. 12 yıllık KH serilerinde yoğun bakıma kabul edilen hasta oranının %3,3 olduğunu, ve bunların çoğunun yatış öncesi tipik KH kriterlerini karşıladığını rapor ettiler. Hastaların büyük kısmının toksik şok ve septik şok olarak tanı aldığını, IVIG direnci ve KAA riskinin bu grupta anlamlı olarak arttığını savundular. Bizim serimizde 9 hastanın (%3,5) yoğun bakım ihtiyacı olmuştu. Hastaların sadece 2'si tipik KH kriterlerini karşılıyordu. 3 hastada miyokardit nedeniyle sol ventrikül disfonksiyonu ve buna bağlı hemodinamik instabilite, bir hastada ise makrofaj aktivasyon sendromu

gelişmişti. Yoğun bakıma aldığımız hastalar arasında atipik bulgulardan hepatomegali ve hidropik safra kesesi iki ayrı vakada kaydedilmişti.

İlk olarak Kanegaye ve ark. tarafından tanımlanan Kawasaki Şok Sendromu (KŞS), inflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salındığı, sistolik fonksiyonların bozulduğu, koroner arterler miyokard ve mitral kapağın yüksek oranda etkilendiği bir şok tablosu olarak tanımlanmıştır [165]. Başlangıçta yoğun bakım gereksinimi olan hastaların büyük kısmı benzer şok tablosunda geldiği halde hastalığa özgü bulguların oturmaması nedeniyle KŞS için tanı zorluğu bulunmakta ve bu da tedavide gecikmeye neden olabilmektedir. Bununla birlikte literatürde KŞS hakkında yayınlar az sayıda olup çoğunluğunu vaka raporları oluşturmaktadır. Mart 2020’de Yozgat ve ark., kabakulak ve toksik şok sendromuyla yoğun bakıma kabul edilen, ekokardiyografide sağ koroner arterde dev anevrizma saptayarak KŞS tanısı koydukları hastayı, atipik kliniklerden parotit ile beraber görülen ilk KŞS vakası olarak yayınlamışlardır [166].

5.2. GENETİK YATKINLIK ve ETİYOPATOGENEZ

Araştırmacılar tarafından güncel bilgi ve birikim ışığında, KH için altta yatan bir genetik yatkınlık olduğuna ve bilinmeyen enfektif bir nedenle etkileşim sonrası tetiklenen anormal immün yanıt sonucunda hastalığın geliştiğine inanılmaktadır [36].

Hastalığın patogenezinde küçük ve orta boy arterleri etkileyen inflamatuvar süreçte, doğal ve edinsel immün sisteme ait yolaklarda anormal aktivasyon ve bozulmuş regülasyon izlenmektedir. Etkinliği kanıtlanmış olan IVIG tedavisi, mekanizması tümüyle aydınlatılamamış olsa da, söz konusu yollar üzerinde farklı uyarılarla anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Hastaların bir kısmında IVIG kullanımı ile morbiditede ciddi azalma görülürken, geri kalanında (%10-20) IVIG tedavisine direnç gözlendiği, artmış inflamatuvar yanıtın sürmesi nedeniyle ateşin düşmediği ve asıl önemlisi koroner arterlerin tutulumuna bağlı kardiyak komplikasyon gelişme riskinin ciddi arttığı bilinmektedir [2,18,167,168]. Araştırmacılar hastalığın başlangıcında tedaviye yanıtsızlığın tahmin edilebilmesi halinde agresif tedavi rejimlerini erken dönemde kullanarak koroner komplikasyonların azaltılabileceği düşüncesiyle bugüne dek birçok risk skorum sistemi geliştirmiştir [169-172]. Klinik

bulgu ve laboratuvar parametrelerine dayalı geliştirilen bu skor sistemlerinin, tahmin güçleri uygulandıkları popülasyona göre farklılık gösterdiğinden, dünya çapında yaygın olarak kullanımları mümkün olmamıştır [173-177].

Son on beş yılda tıbbi genetik tekniklerin hızla ilerlemesi ve yeni nesil dizileme yöntemlerinin gelişmesiyle genomik çalışmalar eskiye göre daha çabuk ve ucuz yollarla sonuçlanabilir hale gelmiştir. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS: *Genome Wide Association Studies*) ile aminoasit sıralamasına etki eden ve etmeyen bir çok tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tespit edilmiştir. Bu varyantlarla ilgili hastalığa yatkınlık, tedaviye yanıtılık, komplikasyon ve mortalite riski üzerine ilişkilendirmeler kurulmuştur. KH de bu hastalıklardan biridir.

KH ile ilgili aday genleri tespit etmek, sadece KH'ye yatkınlık genlerini tanımlamak için değil, aynı zamanda etiyopatogeneze ilişkin içgörü sağlamak için de yapılmaktadır [40].

Eldeki bulgular özetle, KH'nin vaskülitik süreçte kontrolsüz inflamasyona bağlı komplikasyonlara neden olduğu ve anti-inflamatuar etkisi için kullanılan tedaviye direnç halinde morbidite ve mortalitenin etkilendiğini göstermektedir. Bu sebeplerden ötürü hastalığa ilişkin genetik araştırmalar temelde iki kategoride yoğunlaşmaktadır. Çalışmaların çoğunluğu inflamatuvar reaksiyonlarda yer alan immün sisteme ait çeşitli elemanların kodlandığı genleri kapsarken (*CD40, kaspaz-3, matriks metalloproteinaz, tümör nekroz faktör-alfa, çeşitli tirozin kinazlar, toll-like reseptörler ve interlökin 1-2-4-6-10-16-18 vb.*), bir kısmı da vasküler fonksiyonlarda yer alan genleri konu edinir (*anjyotensin dönüştürücü enzim ve vasküler büyüme faktörü geni* gibi) [2,178].

Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) yayınladığı güncel kılavuzda KH ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilen ve hakkında en çok çalışılan genler başlıca: *FCGR2A* (Fc gamma reseptörü II-a), *CASP3* (kaspaz-3), *HLA class II*, *BLK* (B lenfosit kinaz), *ITPKC* (inositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz) ve *CD40*'tır [2].

Hastalıkla güçlü ilişkisi saptanan ***FCGR2A*** geni, IgG'nin Fc kısmına düşük afiniteli reseptör IIa'yı kodlar [61]. Dendritik hücreler, makrofajlar, monositler ve nötrofiller gibi immün hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen bu reseptör, hücrelerde immün komplekslerle olan bağlanmayı aktivasyon sinyallerine dönüştürür [39]. *FCGR2A*'daki (A) ile (G) bazının yer değiştirdiği bir SNP "*rs1801274*", 131'inci

aminoasitin histidinden (H) arginin'e (R) dönüşümüne neden olur [60]. Artık IgG2'ye karşı daha düşük afiniteli hale gelen bu polimorfik formun ise KH'nin akut fazı sırasında gözlenen immün aktivasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [60]. Bununla birlikte “rs1801274”nin literatürde plazma protein düzeylerindeki azalma [179], sistemik lupus eritematozus (SLE) [180] ve ülseratif kolit [181] ile ilişkili olduğu savunulmuştur. Bir başka çalışmada da De Rose ve ark., *FCGR2A*'daki aynı bölgeye ait varyantı taşıyan kistik fibrozis hastalarında kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu riskinin arttığını göstermiştir [182].

FCGR2A'da yerleşimli diğer SNV'lerden “rs9427397”, “rs148465413” ve “rs9427398”nin oluşturduğu fenotipler “benign” nitelik taşımakta olup, literatürde klinik patojeniteyle ilişkilendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Genel popülasyonda oldukça nadir görülen ve kaynaklarda klinik önemi belirsiz (*uncertain significance*) olarak tanımlanan “rs409763” varyantı iki vakamızda saptanmıştır. Hastalıkla doğrudan ilişki olasılığına sahip yeni bölgeleri belirleme açısından söz konusu varyantla ilgili araştırmamız devam etmektedir.

Kaspaz-3 (*CASP3*), aktivasyona bağlı programlı hücre ölümü olan “apoptozis” yolunun bir parçasıdır [183]. Tip-1 sitotoksik T lenfositlerinde inositol 1,4,5 trifosfat reseptörünü ayırarak Ca^{+2} / NFAT yolunun pozitif regülatörü olarak görev yapar [40]. Onouchi ve ark., potansiyel aday bir gen olarak 4q34-35'te yerleşimli *CASP3* geninde bir SNP bildirmişlerdir [12]. *CASP3*'ün ekzon1 içindeki Guanin(G) ile Adenin(A) yer değişiminin, nükleer faktörlerin SNP çevresindeki DNA'ya bağlanmasını ve dolayısıyla *CASP3* mRNA'nın transkripsiyonunu azalttığı öne sürülmüştür. Bu, T hücresi apoptozisini inhibe ederek KH'ye duyarlılığı artırabilen immün hücrelerin uzun süreli aktivasyonuna neden olur. Ancak, *CASP3* polimorfizminin KAA riski veya intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine direnç ile ilişkili olduğu bulunmadı [61,183]. Bizim serimizde IVIG yanıtına göre oluşturulan vaka (n=37) ve kontrol (n=61) gruplarında, *CASP3* genindeki “rs2705897” (T>G) polimorfizmi için KAA tahmini rölatif riski (OR): 1,26 bulundu ve kohortun sayıca azlığı nedeniyle %95 güven aralığında bu oran 0,295 - 5,373 arasında değişmekteydi. ($p: >0,05$)

B-lenfosit kinaz (*BLK*) SNV'leri ile ilgili bilgiler, Japonya, Tayvan, Kore ve Asya popülasyonundaki çalışmalara dayanmaktadır [61]. *BLK*, esas olarak sinyal

iletiminde rol aldığı B hücrelerinde eksprese edilen bir tirozin kinazdır [39]. Japonya ve Tayvan'da bağımsız olarak yapılan iki genom boyu ilişkilendirme çalışması (GWAS), 8p23-22 kromozomu üzerindeki *FAM167A*'nın *BLK* bölgesi ile KH arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir. *BLK* geninin ayrıca, fare deneyleriyle gamma/delta ($\gamma\delta$) T hücrelerinde *IL-17* üretimi için gerekli olduğu bulunmuştur [39]. *FAM167A*'nın işlevi hala belirsizliğini sürdürse de, *BLK* polimorfizminin KH'nin akut fazındaki yüksek *IL-17* düzeyleri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir [39,60].

BLK geninde yerleşimli SNV'lerden “rs142352008” hastalarımızda toplum oranla 3.5 kat fazla sıklıkta saptanmıştır. *Clinvar* verilerine göre olası iyi huylu olarak tanımlanan “rs142352008”nin, gençlerde erişkin tip diyabet çeşitlerinden MODY11 ile ilgili klinik araştırmaları devam etmektedir. Borowiec ve ark., pankreas beta hücre fonksiyon modülasyonunu etkilediği gösterdikleri *BLK* geni 4. ekzon bölgesinde yerleşimli “rs55758736”nin MODY gelişimiyle ilişkili olabileceğini savunmuşlardır [184]. Çalışma grubumuzda yapılan biyoinformatik analizle her iki varyant da (“rs142352008” ve “rs55758736”) toplumdaki tanımlı sıklığın üzerinde saptandı.

ITPKC geni, aktive T-hücrelerinde Ca^{+2} / nükleer faktörleriyle ilişkili sinyal yolağında (*NFAT: Nuclear factor of activated T-cells*) yer alan inositol 1,4,5-trifosfat 3-kinazın üç izoenziminden birini kodlar, ve burası T hücre aktivasyonunun negatif regülatörü olarak işlev görür [61]. Onouchi ve ark. 2008'de, 19q13.2 kromozomu üzerindeki *ITPKC*'de tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) “rs28493229” Japon ve Amerikalı çocuklarda KH'ye duyarlılık ve koroner arter tutulum riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [11]. 2010'da Chi ve ark. ise Tayvan popülasyonu üzerinde KH'ye yatkınlık veya koroner arter lezyon gelişim riskiyle ilgili anlamlı bir sonuca ulaşamamışlardır [185].

İlişkili bulunan diğer SNV'ler “rs2720378” ve “rs2290692”dir [183]. *ITPKC*'nin polimorfizmi, T hücre aktivasyonunun artmasına ve sonuç olarak *interlökin-2 (IL-2)* salınımının artmasına neden olabilir. Bu da KH'nin akut fazı sırasında T hücrelerinin uzun süreli ekspresyonu neticesinde vasküler endotel hücre hasarına neden olabilir ve sonrasında hastalığın şiddetini, ayrıca koroner arter lezyonu gelişme riskini artırabilir [186,187]. Kuo ve ark., Tayvan'da yürüttükleri *ITPKC* çalışmalarının bir meta-analizini yaptılar ve *ITPKC*'nin “rs28493229” alleli ile KH yatkınlığı ve özellikle de KAA oluşum riski arasında önemli bir ilişki olduğunu

bildirdiler (OR: 1,36; *p*: 0,001). Aynı araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada, *ITPKC* (*rs28493229*) ve *CASP3* geninde (*rs113420705*) iki SNV'nin kombine halde saptandığı hastalarda KAA oluşumu ve IVIG direnci riskinin anlamlı olarak arttığını gösterdiler (OR: 3,06; *p*: 0,0227) [188]. Bizim çalışmamızda aynı genin 3. ekzonundaki c.(G)1316(A) değişimini ifade eden “*rs112628847*” varyantı, KAA gelişen ve IVIG direnci gözlenen her iki grupta kontrol grubuna göre daha sık tespit edildi.

CD40 üzerindeki SNV'lerden “*rs11569321*”, “*rs7273698*” ve “*rs11086998*” sonucu ligand etkileşiminin olmayışı antikor yanıtı sürecinde IgM'den IgG'ye dönüşüm sağlanamaz. Ortaya Hiper-IgM sendromu adıyla bilinen, IgM düzeyinin yüksek, IgA ve IgG'nin düşük olduğu, 1 / 1 000 000 sıklıkta görülen immün yetmezlik tablosu çıkar [189].

Yapısal olarak tümör *TNF-α* ilişkili CD40 ligandı CD4+ yardımcı T lenfositlerinin yüzeyinde sunularak CD40 bulunduran hücrelerle etkileşim yoluyla immün sistem aktivasyon basamaklarında önemli yere sahiptir. Bu etkileşimin kilit rol oynadığı durumlara IgG değişimi, otoimmün hastalıklar, antiviral etki, allograft reddi, sitokin regülasyonu ve endotel hücre etkileşimi örnek verilebilir [190]. CD40-CD40L bağlanması hem protrombotik hem de proinflamatuvar etkilere yol açar. Pamukçu ve ark., CD40L çözünür formunun (*sCD40L*) esas olarak aktive edilmiş trombositlerden üretildiğini, otokrin parakrin ve endokrin etkisi sonucunda ateroskleroz ve aterotromboz patofizyolojisine katkıda bulunduğunu savunmuşlardır [191].

ORAI gen ailesi, aktive T-hücrelerinde Ca^{+2} / nükleer faktörleriyle ilişkili sinyal yolağında (*NFAT: Nuclear factor of activated T-cells*) CD4+ T hücre membranında yerleşimli kalsiyum kanalının subünitlerini kodlar. Ca^{+2} aracılı T hücre aktivasyonu nedeniyle KH etiyopatogenezinde araştırma konusu olmuştur. Onouchi ve ark., bu lokustaki SNV'lerden “*rs3741596*”yi Japon popülasyonunda 20 kat daha sık bulmuşlardır [13]. Kuo ve ark. ise Tayvan'da seçilen 1056 hastada *ORAI* genindeki 5 SNP'yi analiz etmişler, sonucunda KH yatkınlığı tedavi cevabı veya komplikasyon riskiyle ilişkili anlamlı bir bulgu saptamamışlardır [192]. Endo ve ark., *ORAI*'de bazı homozigot mutasyonların hücre içine kontrolsüz Ca^{+2} girişine bağlı hipokalsemiyle seyreden tübüler agregat miyopatisine yol açtığını göstermişlerdir [193].

ABCC4, ATP bağlayıcı kaset alt ailesi C elemanı 4'ü kodlayan gendir. Çok fonksiyonlu bu protein, dendritik hücrelerin göç kapasitesini uyaran çok fonksiyonlu bir siklik nükleotit taşıyıcıdır. Aynı zamanda prostaglandin salınım mediyatörü olup, aspirin gibi non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar tarafından inhibe edilir. Khor ve ark., KH patogenezinde artmış inflamasyon ve vasküler hasar ile ilgili **ABCC4**'ün önemine vurgu yaparak tezlerini tüm ekzom analizi sonuçlarıyla desteklemişlerdir [194].

TLR6 geninin ürünü olan protein, organizmanın patojeni tanınması ve doğal bağışıklığın aktivasyonunda temel rol oynayan *toll-like reseptör (TLR)* ailesinin bir üyesidir. *TLR* ler enfektif ajan üzerinde bulunan patojene ilişkin moleküler kalıpları (*PAMPs: pathogen associated molecular patterns*) tanıyarak etkin bağışıklık cevabının oluşumu için gerekli sitokinlerin üretilmesine aracılık ederler. *TLR* aynı zamanda kronik inflamasyon aktörlerinden **NF- κ B** (*Nuclear Factor kappa β*) aktivitesini etkiler. **NF- κ B** sitoplazmada bulunan bir transkripsiyon faktörü olup aktive olduğunda çekirdeğe taşınarak çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. *TNF- α* , *interlökinler*, *TGF- β* , *Bcl2* ile diğer pro-inflamatuar proteinlerin ve pro-apoptotik genlerin **NF- κ B** tarafından uyarılmış aşırı ekspresyonu, vasküler disfonksiyon riskinin kilit noktasıdır. **NF- κ B** aşırı ekspresyonu ayrıca endotelial hücrelerin kalsifikasyonunu tetikleyerek endotelial disfonksiyon ve diğer vasküler komplikasyonlara da yol açar. Suryavanshi ve ark., diyabetin vasküler hasarında bu transkripsiyon faktörüne dikkat çekerek komplikasyonların tedavisinde yeni bir umut olduğunu savunmuşlardır [195]. Ben-Ali ve ark., popülasyonlara özgü farklı *TLR1-2-6* varyantlarının **NF- κ B** aktivitesinde bozulmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Bunun neticesinde toplumda çok nadir frekanslarda görülen *TLR* mutasyonlarının bağışıklık yanıtında bozulmaya neden olarak enfeksiyonlara yatkınlıkta farklılıklar oluşturduğunu öne sürmüşlerdir [196]. Bizim çalışma grubumuzda IVIG direnci izlenen bir vakada, *TLR* genine ait toplumda oldukça nadir bir SNV tespit edildi. Bu varyant literatürde klinik önemi henüz belirsiz olup (*uncertain significance*), hastalık nedeni olabileceğinden çalışmamız kapsamında araştırılmasına devam edilmektedir.

IL16 geni tarafından kodlanan *interlökin-16 (IL-16)*, T hücre aktivasyonunda modülatör işlev gören pileiotropik bir sitokindir ve ilk olarak 1982 yılında tanımlanmıştır [197]. Kemoatraktan işlevini temel olarak CD4⁺ T lenfositleri üzerinde

gösteren *IL-16*, $CD4^+$ / $CD8^+$ oranı üzerinde etkilidir. 1990'lı yıllarda HIV replikasyonunda inhibitör rolü gösterilen *IL-16* [198], farklı çalışmalarda inflamasyonla veya otoimmüniteyle seyreden bir takım hastalıkla ilişkilendirilmiştir. *IL16* genindeki bozukluklar, $CD4^+$ / $CD8^+$ oranı ve $CD8^+$ T hücre aktivasyonu ile söz konusu hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynar. *IL-16* ile ilişkisi saptanan hastalıklara bronşiyal astım [199], Crohn hastalığı [200], sistemik lupus eritematozus [201], romatoid artrit [202] ve multipl myelom [203] örnek verilebilir. Kim ve ark., 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada *IL16* geninde “*rs11556218 (T/G)*” varyantını multipl skleroza yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir [204]. Qui ve ark. ise primer biliyer kolanjit ile ilişki aday gen araştırmalarında aynı varyant hakkında anlamlı bulgular elde etmişlerdir [205].

2020 yılında Kim ve ark. tarafından KH'de IVIG direncine neden olabilecek proteinleri kodlayan genetik varyantları tanımlamak amacıyla 101'i IVIG dirençli olan toplam 296 hastada tüm ekzom dizileme çalışıldı [128]. Aynı araştırmacılar bulgularına IVIG yanıtı 903, IVIG dirençli 352 vakanın bulunduğu iki ayrı kohorta ait replikasyon çalışmalarının sonuçlarını da ekleyerek geniş tabanlı bir risk analizi elde etmişlerdir. Sonuçta -birkaç ay önce bildirdikleri *SAMD9L* de dahil olmak üzere [206]- immün sistem ilişkili farklı genlerde lokalize beş SNV'yi IVIG direnci açısından anlamlı riskli saptamışlardır. Bunlar kodladıkları proteine etkileri ve risk oranlarıyla sırasıyla: *IL16* geninde “*rs11556218*” (p.Asn1147Lys) [OR:1,89 *p*:0,0042]; *TNFSF14* “*rs344560*” (p.Lys214Glu) [OR:2,26 *p*:0,0096] ve *NFATC2* geninde “*rs12479626*” (p.His446Arg) [OR:2,79 *p*:0,0035]; *DERL3* “*rs1128127*” (p.Ala211Val) [OR:2,45 *p*:0,0109]; *SAMD9L* geninde yerleşimli “*rs10488532*” (p.Val266Ile) [OR:3,46 *p*:0,0067] varyantlarıdır [128].

TNFSF14 geni, tümör nekroz faktör (TNF) ligandlarından birini kodlar. Bağlandığı reseptör ise tümör nekroz faktör reseptör süper ailesinin (*TNFRSF14*) bir üyesi olup aynı zamanda herpesvirüs giriş mediyatörü (*HVEM*) olarak da bilinir. Kodlanan protein T hücre aktivasyonu için ko-stimülasyon sağlar. Bu yolla herpesvirüs enfeksiyonlarında önleyici rol oynar. Aynı zamanda T hücre proliferasyonunu uyardığı ve çeşitli tümör hücrelerinin apoptozunu tetiklediği gösterilmiştir [207].

NFATC2 geni, aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (*NFAT: Nuclear factor of activated T-cells*) ailesinin bir üyesidir ve kodladığı ürün bir DNA-bağlayıcı proteindir. T hücre sitozolünde yer alan protein, T hücre reseptörü (*TCR*) aktive olduğunda nükleusa bağlanarak nükleer transkripsiyon komplekslerini indükler [208].

Shimizu ve ark., *TGF-β (Transforming growth factor-β)* sinyal yolağı ile KH'nin, hastalığın gelişimi, komplikasyonları ve tedaviye yanıt açısından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [209]. *TGF-β*, pro- ve anti-inflamatuar T hücreleri arasındaki dengenin korunmasında rol oynar. Dolayısıyla *TGF-β* yolağındaki genetik varyasyonlar da, *SMAD3* ve *NFAT*'ın aracılık ettiği *Foxp3* ekspresyonunu etkileyerek inflammatuar ve düzenleyici T hücreleri (*Treg*) arasında dengesizliğe yol açabilir [35,186,210]. *TGF-β2* üzerinde bir adet (*rs 2796817*), *TGF-βR2* üzerinde bir adet (*rs 11466480*) ve *SMAD3* üzerinde beş adet SNP, KH ile ilişkilendirilmiştir [61].

Hasta grubumuzun dizileme verilerinde, Kim ve ark.'nın [128] 2020 yılında çalıştığı genlere ait varyantları analiz ettiğimizde üç tanesinde tahmini rölatif risk (*OR*) 1'den büyüktü. Bunlar sırasıyla *IL16*, *TNFSF14* ve *NFATC2* geninde lokalize polimorfizmlerdi.

Çalışmaların bir kısmında koroner tutulum riski ile ilişkilendirilen SNP varyantları öne sürülmüş ve anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu SNP'lerin bulunduğu lokuslara 2019 yılı içinde bildirilen *PEAR1* [211], *P2RY12* [212], *IL-1B* [213] ve *AGT* [214] genleri örnek verilebilir. Kawasaki hastalığına yatkınlık ile ilişkili olduğu düşünülen diğer genler arasında *HLA DQB2*, *HLA DOB*, *KCNN2*, *DEL1*, *COB2*, *NAA-LADL2*, *ZFHX3*, kromozom 1p31, *COPB2*, *ERAP1*, *IGH*, *SLC8A1*, *NEBL*, *TUBA3C*, *TIAM1*, *IL4R*, *PDE2A*, *CYFIP2*, *IL2RA* bulunur [39,61,215-218].

SINIR VE KISITLAMALAR

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlama; genetik varyasyonların rölatif risk analizinde vaka sayısının yeterli olmayışıdır. Bu durum varyantların topluma oranla saptanan yüksek frekanslarına dair istatistiksel anlamlılık düzeyini olumsuz etkilemiştir. İleride gerek replikasyon gerekse tüm ekzom dizileme (WES) yöntemini kullanarak, popülasyonumuz üzerinde geniş hasta gruplarında yapılacak analiz çalışmalarıyla desteklenmesi halinde istatistiksel ölçüde istenen değerlere ulaşılabilir.

SONUÇ

Kawasaki hastalığı ilk tanımlanması üzerinden 50 yılı aşkın zaman geçmesine rağmen henüz tüm yönleriyle aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalık için, riskleri belirlemek, etiyopatogenezi açıklayarak tedavi stratejilerine katkı sağlamak amacıyla yapılan genetik çalışmalara sürekli yenileri eklenmektedir. Araştırmaların tamamına yakını özellikle Japonya, Tayvan, Çin, Güney Kore gibi Asya ülkelerinde neşredilmiş olup, bir kısmına tartışma bölümünde değinilmiştir.

Moleküler genetik alanında bugüne kadar tanımlanmış binlerce genetik lokus olmasına rağmen, karmaşık hastalık ve özelliklere yatkınlık zemini sağlayan genetik varyasyonun büyük bir kısmı henüz açıklanmamıştır. Sekanslama teknolojisindeki ilerlemeler, düşük frekanslı ve *nadir varyantların* insan organizmasına etkisine odaklanmış araştırmalara olanak tanır.

Araştırmamıza başlarken temel amacımız; yapılacak çok sayıda tüm ekzom dizilemesi ve biyoinformatik analizi sonucunda Kawasaki hastalığı için sorumlu olabilecek *nadir varyantlar* tespit edebilmektir. Tez çalışmamızın kapsamında, iki nadir yeni gen varyantını muhtemel hastalık sebebi olarak tespit ettik. Bunlar sırasıyla *ITPKC* ve *FCGR2A* geninde yerleşim gösteren “*rs758294826*” ve “*rs409763*” tek nükleotid varyantlarıdır. Aday gen belirleme çalışmaları devam etmektedir.

Kılavuzlarda tedavi direnci ve koroner komplikasyonlara yatkınlıkla ilişkilendirilmiş *ITPKC*, *BLK*, *CASP3*, *CD40*, *FCGR2A*, *ORAI* genlerinde tanımlı varyantların serimizde yapılan analizinde rölatif riski destekleyen sonuçlara ulaştık. Her biri immün sistemin farklı elemanlarını kodlayan bu lokuslara ait polimorfizmlerin, grubumuzda topluma oranla oldukça sık saptanması da patogeneizde immün yanıt düzensizliğinin ne derece önemli olduğunu göstermektedir.

Proje kapsamında önümüzdeki süreçte hedefimiz; yapılacak hayvan deneyleri ve diğer *in vivo* – *in vitro* fonksiyonel çalışmalarla, bu varyantların klinik fenotipik etkilerini ortaya koymak ve patogeneizde vaskülitin akut fazındaki anevrizma formasyonu gelişimini gösterebilmektir. Çağımızda araştırmacıların genetik temelli kişiye özgü tedavi stratejilerine yöneldiklerini göz önüne aldığımızda, bugünkü keşiflerimizin ilerleyen yıllarda geliştirilecek tedavi yöntemlerine katkıda bulunması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children [in Japanese]. *Arerugi* 1967;16:178-222.
2. 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-e99.
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, et al. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17):2747-71.
4. Moffett BS, Syblik D, Denfield S, Altman C, Tejtel-Sexson K. Epidemiology of immunoglobulin resistant Kawasaki disease: results from a large, national database. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(2):374-8.
5. Newburger J. Kawasaki Disease, In: Andersen RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Michael LR, Wernowsky G, ed. *Paediatric Cardiology* third edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010;1067-78.
6. Takahashi M, Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, ed. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult* seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008;1242-56.
7. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;533-44.
8. Uehara R, Yahsiro M, Nakamura H, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003;92:694-7.
9. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):20-5.
10. Xiaochuan Xie, Xiaohan Shi, Meilin Liu. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies. *Pediatr Cardiol* 2018;39:207-25.
11. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008;40:35-42.
12. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 2010;19:2898-906.
13. Onouchi Y, Fukazawa R, Yamamura K, et al. Variations in ORA11 gene associated with Kawasaki disease. *PLoS One* 2016;11:e0145486.
14. Fukuda S, Ito S, Oana S, Sakai H, Kato H, Abe J, et al. Late development of coronary artery abnormalities could be associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:28.
15. Burns JC. Commentary: translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:993-5.
16. Huang SK, Lin MT, Chen HC, Huang SC, Wu MH. Epidemiology of Kawasaki disease: prevalence from national database and future trends projection by system dynamics modeling. *J Pediatr*. 2013;163(1):126-31e1.
17. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsal R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26:196-200.
18. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012;22(3):216-21.
19. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(1):4-11.
20. Singh S, Jindal A.K, Pilania R.K. Diagnosis of Kawasaki disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(1):36-44.
21. American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book. 25 ed. 2000;360-4.
22. Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):1061-5.

23. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int.* 2018;60:581-7.
24. Rowley AH and Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front. Pediatr.* 2018;6:374.
25. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:24-7.
26. Lin MC, Lai MS, Jan SL, Fu YC. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997-2010: effect of different case definitions in claims data analysis. *J Chin Med Assoc.* 2015;78:121-6.
27. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:483-8.
28. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015;100(11):1084-8.
29. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.* 2012;22(2):79-85.
30. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics.* 2014;133(4):e1009-14.
31. Maddox RA, Person MK, Joseph LJ, Haberling DL, Steiner CA, Schonberger LB, et al. Monitoring the Occurrence of Kawasaki Syndrome in the United States. *Am Heart Assoc;* 2015;131.
32. Manlhiot C, O'Shea S, Bernknopf B, Chahal N, McCrindle BW. Wind patterns are not associated with Kawasaki disease in Canada. *Am Heart Assoc;* 2015.
33. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol.* 2015;25(3):239-45.
34. Park YW, Han JW, Hong YM, Ma JS, Cha SH, Kwon TC, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int.* 2011;53(1):36-9.
35. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):31-6.
36. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
37. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics.* 1989;84:666-9.
38. Kuo HC, Li SC, Guo MM, Huang YH, Yu HR, Huang FC, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility genes associated with coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. *PLoS One* 2016;11(5):e0154943.
39. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):15-21.
40. Lv YW, Wang J, Sun L, Zhang JM, Cao L, Ding YY, et al. Understanding the pathogenesis of Kawasaki disease by network and pathway analysis. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:17-9.
41. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(9):704-8.
42. Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, Kaveri S V. Kawasaki disease: Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin. *Autoimmun Rev. Elsevier BV;* 2010;9(6):441-8.
43. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. Kawasaki disease: Current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmun Rev. Elsevier BV;* 2011;10(9):544-7.
44. Matsubara K, Fukaya T, Miwa K. Development of serum IgM antibodies against superantigens of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. 2006;143(3):427-34.
45. Wang CL, Wu YT, Liu CA, Kuo HC, Yang KD. Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11):998-1004.
46. Lee MN, Cha JH, Ahn HM, Yoo JH, Kim HS, Sohn S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2011;54(3):123-7.

47. Usta Guc B, Cengiz N, Yildirim SV, Uslu Y. Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 2008;28(4):387–9.
48. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc* 2014;113(3):148–54.
49. Bajolle F, Meritet JF, Rozenberg F, Chalumeau M, Bonnet D, Gendrel D, et al. Markers of a recent bocavirus infection in children with Kawasaki disease: “A year prospective study.” *Pathol Biol.* 2014;62(6):365–8.
50. Guo MMH, Tseng WN, Ko CH, Pan HM, Hsieh KS, Kuo HC. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease. *Allergy.* 2015;70(3):310–8.
51. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(6):423.
52. Wang Y, Wang W, Gong F, Fu S, Zhang Q, Hu J. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Coronary Artery Lesions In Relation to Th1 / Th2 Cytokine Profiles in Patients With Kawasaki Disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):805–14.
53. Jia S, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2010;162(1):131–7.
54. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74:5–17.
55. Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Huang G, et al. IL-1 Signaling Is Critically Required in Stromal Cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model: Role of Both IL-1 α and IL-1 β . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2605–16.
56. Tremoulet AH, Jain S, Kim S, Newburger J, Arditi M, Franco A, et al. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials.* 2016;48:70–5.
57. Song R, Liu G, Li X, Xu W, Liu J, Jin H. Elevated Inducible Nitric Oxide Levels and Decreased Hydrogen Sulfide Levels Can Predict the Risk of Coronary Artery Ectasia in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015;37(8):322–9.
58. Xiao-hui LI, Chao-ying Z, Jian-xin WU, Ting Z, General M, Committee E, et al. Changes in plasma hydrogen sulfide and nitric oxide levels and. *Chinese Med J.* 2011;124(21):3445–9.
59. Ueno K, Nomura Y, Morita Y, Eguchi T, Masuda K, Kawano Y. Circulating platelet-neutrophil aggregates play a significant role in Kawasaki disease. *Circ J.* 2015;79:1349–56.
60. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J.* 2012;76(7):1581–6.
61. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2015;58(3):84–8.
62. Newson J, Stables M, Karra E, Arce-Vargas F, Quezada S, Motwani M, et al. Resolution of acute inflammation bridges the gap between innate and adaptive immunity. *Blood.* 2014;124:1748–64.
63. Hirabayashi Y, Takahashi Y, Xu Y, Akane K, Villalobos IB, Okuno Y, et al. Lack of CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells is associated with resistance to intravenous immunoglobulin therapy in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2013;172:833–7.
64. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012;7:e38998.
65. Gong GW, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RS. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;148:800–5.
66. Tona R, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Kishimoto I, et al. Risk factors for retropharyngeal cellulitis in Kawasaki disease. *Auris Nasus Larynx.* 2014;41:455–8.
67. Langley EW, Kirse DK, Barnes CE, Covitz W, Shetty AK. Retropharyngeal edema: an unusual manifestation of Kawasaki disease. *J Emerg Med.* 2010;39:181–5.
68. Kourda M, Bouaziz A, Tougourti MN. Necrotic lesions of the face in Kawasaki disease. *Arch Pediatr.* 2010;17:1667–9.
69. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:527–31.
70. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:141–4.

71. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004;46(1):33-8.
72. Lim GW, Lee M, Kim HS, Hong YM, Sohn S. Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in kawasaki disease. *Korean Circ J* 2010;40:507–13.
73. Kim JH, Park JH, Eisenhut M, Yu JW, Shin JI. Inflammasome activation by cell volume regulation and inflammation-associated hyponatremia: a vicious cycle. *Med Hypotheses* 2016;93:117–21.
74. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84(2):625-31.
75. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2007;22(7):987-91.
76. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, Pancheri J, Burns JC. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:440–3.
77. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, Newburger JW, Baker AL, Matsubara T, Burns JC. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:478–81.
78. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY, Lee MT, Wu JY, Lee CC. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e006703.
79. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glode MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1217-20.
80. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2015;136:e609-14.
81. Benseler SM, McCrindle BW, Silverman ED, Tyrrell PN, Wong J, Yeung RS. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics*. 2005;116:e760–6.
82. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
83. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2004;14:361–6.
84. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T. Highdose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;2:1055–8.
85. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD004000.
86. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:819–25.
87. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a metaanalysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995;96:1057–61.
88. Kawasaki disease. In: Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:494–500.
89. Takahashi M, Mason W. Kawasaki syndrome, Reye syndrome, and aspirin. *Pediatrics*. 1986;77:616–7.
90. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulinresistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr*. 1996;128:146–9.
91. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153:833–8.
92. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158:644–9.

93. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *The Pediatric infectious disease journal* 2011;30(10):871-6.
94. Ahn SY, Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:136–9.
95. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki LC. Kawasaki Disease: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:263-70.
96. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
97. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Morikawa A, Gunma Kawasaki Disease Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on 69 serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363-7.
98. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2012;171(3):571-8.
99. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr.* 2006;149(3):336-41.
100. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, Nakajima H, Suzuki K, Inomata H, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2004;163(4-5):229-33.
101. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356(7):663-75.
102. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1999;135(4):465-9.
103. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr.* 2003;142(6):611-6.
104. Park MK. Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology for Practitioners* fifth edition Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008;367-76.
105. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2008;93(2):142-6.
106. Ogata S, Bando Y, Kimura S, Ando H, Nakahata Y, Ogihara Y, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol.* 2009;53(1):15-9.
107. Kashef S, Safari M, Amin R. Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Iranian children with Kawasaki disease. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005;21(9):401-4.
108. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):78-90.
109. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94(6):1379-85.
110. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1977; 74(12):5463-7.
111. Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:560-4.
112. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51(Pt 1):263-73.
113. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004;431(7011):931-45.
114. Consortium IHGS. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-45.
115. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature.* 2005;437(7057):376-80.
116. Pereira R, Oliveira J, Sousa M. Bioinformatics and Computational Tools for Next-Generation Sequencing Analysis in Clinical Genetics. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(1):132.

117. Quail MA, Smith M, Coupland P, Otto TD, Harris SR, Connor TR, et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers. *BMC genomics* 2012;13(1):341.
118. Buermans HPJ, den Dunnen JT. Next generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1842(10):1932-41.
119. Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of wholeexome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*. 2014;59(1):5-15.
120. Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genetics*. 2017;18:14.
121. Fukami M, Miyado M. Next generation sequencing and array-based comparative genomic hybridization for molecular diagnosis of pediatric endocrine disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):90-4.
122. Volk AE, Kubisch C. The rapid evolution of molecular genetic diagnostics in neuromuscular diseases. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(5):523-52.
123. Schang AL, Sabéran-Djoneidi D, Mezger V. The impact of epigenomic Next Generation Sequencing approaches on our understanding of neuropsychiatric disorders. *Clin Genet*. 2018;93(3):467-80.
124. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(6):236-8.
125. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 2003;33Suppl:228-37.
126. Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *J Med Genet* 2011;48(9):580-9.
127. TC Sağlık Bakanlığı KHGM; İstatistik, Analiz, Raporlama ve Stratejik Yönetim Dairesi Başkanlığı. 'Her Branşta İlk 100 Hastane' 2017 Yılı Ocak-Ekim Dönemi Poliklinik, Yatış, Yoğun Bakım ve Acil Servis İstatistikleri. 2017; Ankara. <https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/9300,2017-ocak-ekim-donemi-poliklinik-yatis-ve-yogun-bakim-ve-acil-servis-verileri-baglaminda-her-bransta-ilk-100-hastanepdf.pdf?0>.
128. Kim HJ, Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, et al. Association of the IL16 Asn1147Lys polymorphism with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Journal of Human Genetics* 2020;1-6.
129. Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y, Xu Q, Sun L, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *European journal of pediatrics* 2018;177(8):1279-92.
130. Woo HO. Predictive risk factors of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Korean journal of pediatrics* 2019;62(4):124.
131. Elakabawi K, Lin J, Jiao F, Guo N, Yuan Z. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background. *Cardiol Res*. 2020;11(1):9-14.
132. Zhang YH, Wu RZ, Hu JY, Jin ZY, Ye ZH, Qiu HX, et al. The mediation mechanism of coronary artery lesions in both male and female patients with Kawasaki disease [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2019;40(12):1634.
133. Melonari P, Abate H, Llano LL, Cutlca RJ, Apaz MT, Battagliotti C, et al. Clinical-epidemiological characteristics and predictors of coronary complications in children of Argentina with Kawasaki disease [Spanish]. *Rev Chilena Infectol* 2019;36(5):636.
134. Yılmaz MM, Özdemir R, Meşe T, Küçük M, Öner T, Devrim İ, et al. Kawasaki disease in Turkish children: a single center experience with emphasis on intravenous immunoglobulin resistance and giant coronary aneurysms. *Turk J Pediatr* 2019;61(5):648-56.
135. Boudiaf H, Achir M. The clinical profile of Kawasaki disease in Algerian children: a single institution experience. *Journal of tropical pediatrics* 2016;62(2):139-43.
136. Binder E, Griesmaier E, Giner T, Sailer-Höck M, Brunner J. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003–2012. *Pediatric Rheumatology* 2014;12(1):37.
137. Mastrangelo G, Cimaz R, Calabri GB, Simonini G, Lasagni D, Resti M, et al. Kawasaki disease in infants less than one year of age: an Italian cohort from a single center. *BMC Pediatr* 2019;19(1):321.
138. Yoskovitch A, Tewfik TL, Duffy CM, Moroz B. Head and neck manifestations of Kawasaki disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;52(2):123-9.

139. Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of Clinical Symptoms and Cardiac Lesions in Children with Typical and Atypical Kawasaki Disease. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(4):E63.
140. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):173-84.
141. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology* 2011;9(1):28.
142. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;154(4):592-5.
143. Yu X, Liu X, Wang Y, Lu N, Wang M, Sun L. Kawasaki disease complicating bilateral facial nerve palsy and giant coronary artery aneurysms: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14395.
144. Yellamaty V, Steele RW. Kawasaki Disease Presenting as Hydrops of the Gallbladder. *Clin Pediatr* 2020;0009922820903421.
145. Shiari R, Jari M, Karimi S, Salehpour O, Rahmani K, Hassas Yeganeh M, et al. Relationship between ocular involvement and clinical manifestations, laboratory findings, and coronary artery dilatation in Kawasaki disease. *Eye (Lond)* 2020;1-5.
146. Araki T, Kodera A, Kitada K, Fujiwara M, Muraoka M, Abe Y, et al. Analysis of factors associated with development of Bacille Calmette–Guérin inoculation site change in patients with Kawasaki disease. *J Int Med Res* 2018;46(4):1640-8.
147. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol*. 2017;37(1):51-60.
148. Weissenbacher T, Laubender RP, Witkin SS, Gengelmaier A, Schiessl B, Kainer F. Influence of maternal age, gestational age and fetal gender on expression of immune mediators in amniotic fluid. *BMC Res Notes*. 2012;5:375.
149. Muto T, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Yamakawa K, Takasu M, et al. White Blood Cell and Neutrophil Counts and Response to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X19884826.
150. Ae R, Abrams JY, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y, Shindo A, et al. Platelet Count Variation and Risk for Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease *Pediatr Infect Dis J* 2020 Mar;39(3):197-203.
151. Zhang, H. Significance of Serum NT-proBNP and Endogenous H2S for Predicting Coronary Artery Lesions in Pediatric Kawasaki Disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2020;30(1):37-40.
152. Shao S, Luo C, Zhou K, Hua Y, Wu M, Liu L, et al. The role of age-specific N-terminal pro-brain natriuretic peptide cutoff values in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a prospective cohort study. *Pediatr Rheumatol* 2019;17(1):65.
153. Talarico V, Rizzo S, Cirillo M, Chiarello P, Bianchi R, Miniero R, et al. Predictors of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Resistance in Children with Kawasaki Disease in Calabria Region, Italy. *Int J Pediatr* 2019;7(2):9027-36.
154. Lee KY, Han JW, Lee JS, Whang KT. Alteration of biochemical profiles after high-dose intravenous immunoglobulin administration in Kawasaki disease. *Acta aediatr* 2002;91(2),164-7.
155. Fabi M, Andreozzi L, Corinaldesi E, Bodnar T, Lami F, Cicero C, et al. Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort. *European journal of pediatrics* 2019;178(3):315-22.
156. Yan F, Pan B, Sun H, Tian J, Li M. Risk factors of coronary artery abnormality in children with Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Front pediatr* 2019;7:374.
157. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:193–201.
158. Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med*. 1989;113:651–4.
159. Kuo HC, Yu HR, Wu CC, Chang LS, Yang KD. Etanercept treatment for children with refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:52-67.

160. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(4):959-63.
161. Kim JY, Kim HJ. A Case of Kawasaki Disease with Coronary Aneurysm Responding to the 4th IVIG Treatment. *Case Rep Cardiol.* 2014;2014:821812.
162. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013;99:76–82.
163. Ebato T, Ogata S, Ogihara Y, Fujimoto M, Kitagawa A, Takanashi M, et al. The Clinical Utility and Safety of a New Strategy for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2017;191:140-4.
164. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glodé MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics.* 2008;122(4):e786-90.
165. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(5):e783-9.
166. Yozgat Y, Uzuner S, Demir AD, Ogur M, Yozgat CY, Turel O. A 13-Year-Old Boy Who Has Kawasaki Disease Shock Syndrome Presents with Parotitis. *J Pediatr Intensive Care.* 2020;9(1):60-3.
167. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol.* 2008;18:167-72.
168. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 2009;124:1–8.
169. Kobayashi T, Inoue Y, Morikawa A. Risk stratification and prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *Nihon Rinsho.* 2008;66(2):332-7.
170. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33(6):805-10.
171. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, Kogaki S, Hara J. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gammaglobulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007;166:131-7.
172. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;149(2):237-40.
173. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2018;153:117–21.
174. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr.* 2011;158(5):831-5.
175. Loomba RS, Raskin A, Gudauskas TM, Kirkpatrick E. Role of the Egami score in predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among different ethnicities. *American journal of therapeutics* 2016;23(6):e1293-9.
176. Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Borlan, et al. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. *Rheumatology international* 2016;36(7):905-10.
177. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2015;100:366-8.
178. Kuo HC, Chang WC. Genetic polymorphisms in Kawasaki disease. *Acta Pharmacologica Sinica* 2011;32(10):1193–8.
179. Sun BB, Maranville JC, Peters JE, Stacey D, Staley JR, Blackshaw J, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature* 2018;558(7708):73-9.
180. Bentham J, Morris DL, Graham DSC, Pinder CL, Tombleson P, Behrens TW, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2015;47(12):1457-64.
181. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011;43(3):246-52.

182. De Rose V, Arduino, Cappello N, Piana R, Salmin P, Bardessono M, et al. Fcγ receptor IIA genotype and susceptibility to *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet.* 2005;(1):96-101.
183. Wang W, Lou J, Zhong R, Qi Y, Shen N, Lu X, et al. The roles of Ca²⁺/NFAT signaling genes in Kawasaki disease: single- and multiple-risk genetic variants. *Sci Rep.* 2014;4:5208.
184. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(34):14460-5.
185. Chi H, Huang FY, Chen MR, Chiu NC, Lee HC, Lin SP, et al. ITPKC gene SNP rs28493229 and Kawasaki disease in Taiwanese children. *Hum Mol Genet* 2010;19(6):1147-51.
186. Parthasarathy P, Agarwal A, Chawla K, Tofighi T, Mondal TK. Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: A review. *Clin Biochem.* 2015;48(16–17):1188–94.
187. Ye Q, Shao WX, Shang SQ, Zhang T, Hu J, Zhang CC. A comprehensive assessment of the value of laboratory indices in diagnosing Kawasaki disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1943–50.
188. Kuo HC, Hsu YW, Wu CM, Chen SH, Hung KS, Chang WP, et al. A replication study for association of ITPKC and CASP3 two-locus analysis in IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion in Kawasaki disease. *PLoS One* 2013;8(7):e69685.
189. Tahara M, Pergolizzi RG, Kobayashi H, Krause A, Luettich K, Lesser ML, et al. Trans-splicing repair of CD40 ligand deficiency results in naturally regulated correction of a mouse model of hyper-IgM X-linked immunodeficiency. *Nat Med* 2004;10(8):835-41.
190. Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Mehta JL. LOX-1, an oxidized LDL endothelial receptor, induces CD40/CD40L signaling in human coronary artery endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(5):816-21.
191. Pamukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann Med* 2011;(5):331-40.
192. Kuo HC, Lin YJ, Juo SH, Hsu YW, Chen WC, Yang KD, et al. Lack of association between ORAI1/CRACM1 gene polymorphisms and Kawasaki disease in the Taiwanese children. *J Clin Immunol* 2011;31(4):650-5.
193. Endo Y, Noguchi S, Hara Y, Hayashi YK, Motomura K, Miyatake S, et al. Dominant mutations in ORAI1 cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated Ca²⁺ channels. *Hum Mol Genet* 2015; 24(3): 637-48.
194. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet* 2011;48(7):467-72.
195. Suryavanshi SV, Kulkarni YA. NF-κβ: A Potential Target in the Management of Vascular Complications of Diabetes. *Front Pharmacol* 2017;8:798.
196. Ben-Ali M, Corre B, Manry J, Barreiro LB, Quach H, Boniotto M, et al. Functional characterization of naturally occurring genetic variants in the human TLR1-2-6 gene family. *Hum Mutat* 2011;32(6):643-52.
197. Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Interleukin-16. *Journal of leukocyte biology* 2000;67(6):757-66.
198. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995;378(6557):563.
199. Laberge S, Ernst P, Ghaffar O, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM, et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17(2):193-202.
200. Middel P, Reich K, Polzien F, Blaschke V, Hemmerlein B, Herms J, et al. Interleukin 16 expression and phenotype of interleukin 16 producing cells in Crohn's disease. *Gut* 2001;49(6):795-803.
201. Matsushita M, Hayashi T, Ando S, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, et al. Changes of CD4/CD8 ratio and interleukin-16 in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2000;19(4):270-4.
202. Blaschke S, Schulz H, Schwarz G, Blaschke V, Müller GA, Reuss-Borst M. Interleukin 16 expression in relation to disease activity in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2001;28(1):12-21.

203. Koike M, Sekigawa I, Okada M, Matsumoto M, Iida N, Hashimoto H, et al. Relationship between CD4(+)/CD8(+) T cell ratio and T cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16. *Leuk Res* 2002;26:705–11.
204. Farrokhi M, Masoudifar A, Derakhshan A, Saadatmand S, Rouhi-Boroujeni H, Etemadifar M, et al. The association of interleukin-16 gene polymorphisms with il-16 serum levels and risk of multiple sclerosis. *Immunological investigations* 2017;1-9.
205. Qiu F, Tang R, Zuo X, Shi X, Wei Y, Zheng X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis. *Nat Commun* 2017;8:14828.
206. Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, et al. Identification of SAMD9L as a susceptibility locus for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease by genome-wide association analysis. *The pharmacogenomics journal* 2020;20(1):80-6.
207. Tamada K, Shimozaaki K, Chapoval AI, Zhai Y, Su J, Chen SF, et al. LIGHT, a TNF-like molecule, costimulates T cell proliferation and is required for dendritic cell-mediated allogeneic T cell response. *J Immunol* 2000;164(8):4105-10.
208. Rengarajan J, Tang B, Glimcher LH. NFATc2 and NFATc3 regulate T(H)2 differentiation and modulate TCR-responsiveness of naive T(H) cells. *Nat Immunol.* 2002;3:48–54.
209. Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, et al. Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway in Patients With Kawasaki Disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(1):16-25.
210. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmun Rev.* Elsevier BV; 2015;14(8):703–9.
211. Pi L, Xu Y, Fu L, Zhang L, Liu Y, Zhou H, et al. A PEAR1 polymorphism (rs12041331) is associated with risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Annals of human genetics* 2019;83(1):54-62.
212. Lu Z, Xu Y, Fu L, Tan Y, Che D, Huang P, et al. P2RY12: rs7637803 TT variant genotype increases coronary artery aneurysm risk in Kawasaki disease in a southern Chinese population. *The journal of gene medicine* 2019;21(1):e3066.
213. Fu LY, Qiu X, Deng QL, Huang P, Pi L, Xu Y, et al. The IL-1B gene polymorphisms rs16944 and rs1143627 contribute to an increased risk of coronary artery lesions in Southern Chinese Children with Kawasaki disease. *Journal of immunology research* 2019.
214. Liu Y, Fu L, Pi L, Che D, Xu Y, Zheng H, et al. An angiotensinogen gene polymorphism (rs5050) is associated with the risk of coronary artery aneurysm in southern chinese children with Kawasaki disease. *Disease markers* 2019.
215. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017;5(2).
216. Thiha K, Mashimo Y, Suzuki H, Hamada H, Hata A, Hara T, et al. Investigation of novel variations of ORAI1 gene and their association with Kawasaki disease. *J Hum Genet.* 2019;64(6):511-9.
217. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012;44(5):517-21.
218. Amano Y, Akazawa Y, Yasuda J, Yoshino K, Kojima K, Kobayashi N, et al. A low-frequency IL4R locus variant in Japanese patients with intravenous immunoglobulin therapy-unresponsive Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology* 2019;17(1):34.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

- a) **Adı – Soyadı:** Yusuf Ziya VARLI
- b) **Doğum yeri ve tarihi:** Osmangazi; 04.10.1991
- c) **Uyruğu:** Türkiye Cumhuriyeti
- d) **Medeni Hali:** Evli
- e) **Askerlik Durumu:** Tamamlandı. (Eylül 2019)
- f) **İletişim adresi ve telefonu:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Küçükçekmece, İstanbul. Tel: 0(212) 404 15 00
e-mail: yuziva@msn.com , yzvarli@gmail.com
ORCID ID number: [0000-0001-9648-3796](https://orcid.org/0000-0001-9648-3796)
- g) **Yabancı dili:** İngilizce

II. Eğitimi

- a) **Tıpta Uzmanlık Eğitimi**
(2016 – 2020) Sağlık Bilimleri Üniversitesi – İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- b) **Tıp Eğitimi**
(2009 – 2015) İstanbul Üniversitesi – İstanbul Tıp Fakültesi

III. Ünvanları

(2016 – 2020) Sağlık Bilimleri Üniversitesi – İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

(2015) Ağrı Tutak Toplum Sağlığı Merkezi
(2016 – 2020) İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V. Eserler

a) Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Öztarhan K, **Varlı YZ**, Ayaz NA. How useful are Kawasaki disease risk scoring systems to the Turkish population? Anatol J Cardiol. Ahead of Print: AJC-37560. DOI: [10.14744/AnatolJCardiol.2020.37560](https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.37560)

b) Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

c) Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan sözlü ve poster sunumları

1. **Varlı YZ**, Öztarhan K. Kawasaki hastalığında koroner anevrizma ve IVIG direnci insidansı. Uluslararası Katılımlı 8. Çocuk Dostları Kongresi; Bildiri No: SS-16, 12-14 Mart 2020, İstanbul. Sözlü

d) Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan sözlü ve poster sunumları

1. Borazan F, Öztarhan K, Bornaun, Karaoğlu K, Çivilibal N, **Varlı YZ**, Gözüküçük D. Akut romatizmal ateş; güncellenen yeni kriterler ile ne durumdayız ? 6. Çocuk Dostları Kongresi; Bildiri No: SS-021, 8-10 Mart 2018, İstanbul. **Sözlü**
2. Belde Doğan B, Akgün A, Yıldız M, Aydın B, **Varlı YZ**, Önal H, Adal SE. Nadir Bir Hiperkalsemi Nedeni: Prematüre Osteopenisi 6. Çocuk Dostları Kongresi; Bildiri No: PP-030, 8-10 Mart 2018, İstanbul. **Poster**
3. Kutluk G, **Varlı YZ**, Polat E. Çocuklarda akut pankreatitler: Olgu derlemesi. 6. Çocuk Dostları Kongresi; Bildiri No: PP-078, 8-10 Mart 2018, İstanbul. **Poster**
4. Bornaun H, Karaoğlu H, **Varlı YZ**, Çivilibal N, Gözüküçük D, Öztarhan K. Noncompaction kardiyomiyopati tanılı bir ailenin öyküsü. 6. Çocuk Dostları Kongresi; Bildiri No: PP-131, 8-10 Mart 2018, İstanbul. **Poster**
5. Öztarhan K, Karaoğlu H, **Varlı YZ**, Çivilibal N, Borazan F, Gözüküçük D, Bornaun H. Primer karnitin eksikliği ve kardiyomiyopati. 6. Çocuk Dostları Kongresi; Bildiri No: PP-132, 8-10 Mart 2018, İstanbul. **Poster**

e) Uluslararası ve Ulusal Dergilerde Hakemlik:

1. 2020 yılından itibaren Pediatrics & Neonatology dergisinde hakemlik yapmaktayım.

VI. Projeler

a) Görev Alınan Ulusal Projeler:

1. “Bireysel ve Dönüşümsel Tıp Alanında Uygulamalı Proje İşbirliği Projesi – Kawasaki Hastalığı”. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB). Proje Kodu / No: 2020-BT-02 / 6675. Proje Yürütücüsü: Kazım Öztarhan. Yardımcı Araştırmacılar: Ahmet Okay Çağlayan, **Yusuf Ziya Varlı**. Başlangıç: 24.01.2020 Bitiş: Devam ediyor. Bütçe: 100.000 TL