



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇOCUKLARDA ÇOKLU SİSTEMİK İNFLAMATUVAR
SENDROM (MIS-C) VE
KAWASAKİ HASTALIĞI OLGULARININ
RETROSPEKTİF KARŐILAŐTIRILMASI

Dr. Neşe ÜNLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUKLARDA ÇOKLU SİSTEMİK İNFLAMATUVAR
SENDROM (MIS-C) VE
KAWASAKİ HASTALIğI OLGULARININ
RETROSPEKTİF KARşILAşTIRILMASI

Dr. Neşe ÜNLÜ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Abdulrahman ÖZEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

İyi bir pediatrist olma adına çıkmış olduğum yolda bize kılavuzluk eden tecrübelerinden yararlandığım, her konudaki pozitif yaklaşımı ve anlayışıyla örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Meltem EROL'a

İlk günden itibaren her konuda yanımda olup, desteğini esirgemeyen, çalışkanlığı ile hepimize örnek olan, bize yeni bakış açıları kazandıran, etik değerlere bağlı, tez danışman hocam Uzm. Dr. Abdulrahman ÖZEL'e,

Eğitimim boyunca katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Sertaç HANEDAN ONAN, Doç. Dr. Özlem Bostan GAYRET, Uz. Dr. Övgü BÜKE, Uzm. Dr. Feride Füsün TAHMİSCİOĞLU, Prof. Dr. Emrah CAN, Doç. Dr. Şahin HAMİLÇIKAN, Uzm. Dr. Okan YÜCE'ye

Yanık merkeziyle tanıştığım hastanemde pediatriyle devam eden uzmanlık serüvenimde beraber yol aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber öğrendiğimiz, birbirimize her zaman destek olduğumuz, yol arkadaşlarım sevgili eşkıdemlerim Dr. Merve YENİCE BAL, Dr. Özge MARANGOZ, Dr. Cansu GÜNERHAN, Dr. Yunus Emre ÖRGÜN, Dr. Ramazan TALŞİK'e,

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan, daima sonsuz sevgi ve desteğini hissettiren, bugünüme gelmemde en büyük emek ve fedakarlığı gösteren en kıymetlilerim, çok sevdiğim canım ailem; annem, babam, ablalarım, ağabeyim ve yeğenlerim Fatma Beyza, Elif Naz, Burak, Zeynep Su ve Mehmet'e,

Beni farklı bir alanda da uzmanlaştıran ve çok sevdiğim Lili, Oli, Mosi ve Poti'ye,

Teşekkürlerimle...

Dr. Neşe ÜNLÜ

Temmuz / 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÇOCUKLARDA ÇOKLU SİSTEMİK İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C).....	3
2.1.1. Giriş.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Patoloji.....	4
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	6
2.1.5. Klinik Bulgular.....	7
2.1.6. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları.....	8
2.1.7. Tedavi.....	9
2.2. KAWASAKİ HASTALIĞI.....	11
2.2.1. Giriş.....	11
2.2.2. Epidemiyoloji.....	11
2.2.3. Etiyoloji.....	12
2.2.4. Patoloji.....	12

2.2.5. Tanı kriterleri.....	13
2.2.6. İnkomplet (Atipik) Kawasaki Hastalığı.....	13
2.2.7. Klinik Bulgular.....	14
2.2.8. Laboratuvar Bulguları.....	16
2.2.9. Tedavi.....	17
2.3. MIS-C VE KAWASAKİ HASTALIĞI AYIRICI TANI.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Etik Kurul Kararı.....	21
3.2. İstatistiksel İncelemeler.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ.....	30
7. KAYNAKLAR.....	33
EKLER.....	42
EK-1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU....	42

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa no:

Tablo 1: Kawasaki ve MIS-C hastalarının demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	22
Tablo 2: Kawasaki ve MIS-C hastalarının servis/ybü yatış sürelerinin değerlendirilmesi.....	23
Tablo 3: Kawasaki ve MIS-C hastalarının klinik bulgularının değerlendirilmesi.....	23
Tablo 4: Kawasaki ve MIS-C hastalarının laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	25
Tablo 5: Kawasaki ve MIS-C hastalarının ekokardiyografi bulgularının değerlendirilme.....	26
Tablo 6: Kawasaki ve MIS-C hastalarının ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi.....	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1:	Kawasaki ve MIS-C hastalarının yaş (ay) ort±ss.....	22
Şekil 2:	Kawasaki ve MIS-C hastalarının klinik bulguları.....	24
Şekil 3:	Kawasaki ve MIS-C hastalarının ekokardiyografi bulguları.....	27



KISALTMALAR

AHA: American Heart Association

ASA: Asetilsalisilik asit

BNP: B tipi natriüretik peptit

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19: Coronavirus Disease 2019 (Koronavirüs Hastalığı 19)

CRP: C reaktif protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

GİS: Gastrointestinal sistem

IFN: İnterferon

IG: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IVIG: İntravenöz immünglobulin

KA: Koroner arter

KAA: Koroner arter anevrizması

KH: Kawasaki hastalığı

KHŞS: Kawasaki hastalığı şok sendromu

LAP: Lenfadenopati

LDH: Laktat dehidrogenaz

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

MIS-C: Multisystem inflammatory syndrome in children (Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom)

MY: Mitral yetmezlik

NK: Natural killer

PCR: Polymerase chain reaction

PIMS-TS: Peadiatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

SARS-Co-V-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TNF: Tümör nekrozis faktör

T S : Toksik  ok sendromu

YBÜ: Yoğun bakım  nitesi



ÖZET

Amaç

Çalışmamızda çocuklarda çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) ve Kawasaki hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını karşılaştırarak, ayırıcı tanıyla zamanında teşhis ve uygun tedavi ile yönetilmelerine katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırma; Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2015-Ocak 2023 tarihleri arasındaki Kawasaki hastalığı (KH), Nisan 2020-Ocak 2023 tarihleri arasındaki MIS-C tanılarını almış, yaşları 5 ile 200 ay arasında değişmekte olan, 47'si erkek ve 30'u kız olmak üzere toplam 77 hasta ile yapıldı. Hastaların 40'ı Kawasaki ve 37'si MIS-C olmak üzere 2 grup altında incelendi.

Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) kılavuz kriterlerine göre KH tanısı ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi kriterlerine (CDC) göre MIS-C tanısı alan hastalar dahil edildi.

Veriler hastanenin elektronik tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Demografik özellikler (yaş ve cinsiyet), servis ve yoğun bakım ünitesi (ybü) yatış süreleri, klinik bulgular, laboratuvar, ekokardiyografi ve ultrasonografi bulguları incelendi. Klinik bulgular arasında ateş, boğaz ağrısı, rinore, öksürük, nefes darlığı, karın ağrısı, kusma, ishal, artrit, artralji, miyalji, konjunktivit, döküntü, eritematöz/çatlak dudak, çilek dil, el/ayakta ödem, desquamasyon, baş ağrısı, konvülziyon, servikal lenfadenopati (LAP) yer aldı. Laboratuvar verilerinde hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, sodyum, albümin, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, sedimentasyon, ferritin, troponin, B tipi natriüretik peptit (BNP), D-dimer, fibrinojen değerlendirildi. Görüntülemelerde ultrasonografi ve ekokardiyografi bakıldı. Ultrasonografide hepatomegali, splenomegali ve safra kesesi hidropsu; ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu (EF) yüzdesi, ventrikül disfonksiyonu, perikardiyal effüzyon, mitral yetmezlik (MY) ve koroner arterde (KA) dilatasyon/anevrizma/hiperekojenite bulguları kaydedildi.

Bulgular

Çalışmadaki toplam 77 hastanın, 40'ı Kawasaki ve 37'si MIS-C idi. Kawasaki grubunun yaş ortalaması $35,73 \pm 25,33$ ay, MIS-C grubunun $76,35 \pm 47,96$ aydı. Kawasaki grubunun %65'i erkek, %35'i kız; MIS-C grubunun %56,8'i erkek, %43,2'si kızdı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılım oranları açısından anlamlı fark bulunmadı.

Kawasaki grubunda konjunktivit, eritematöz/ çatlak dudak, desquamasyon ve servikal LAP; trombosit, sedimentasyon değerleri; ekokardiyografinin normal olma oranı MIS-C grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

MIS-C grubunda kusma ve ishal görülme oranı; hemoglobin, üre, kreatinin, prokalsitonin, ferritin, troponin, BNP, D-dimer, fibrinojen değerleri; perikardiyal effüzyon görülme oranı Kawasaki grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. MIS-C grubunda lenfosit ve sodyum değerleri Kawasaki grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edildi.

Gruplar arasında klinik bulgulardan ateş, boğaz ağrısı, rinore, öksürük, nefes darlığı, karın ağrısı, artrit, artralji, miyalji, döküntü, çilek dil, el/ayakta ödem, baş ağrısı, konvülziyon; laboratuvar bulgularından albümin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, CRP, anemi, lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve steril piyüri; görüntüleme bulgularından EF değeri, ventrikül disfonksiyonu, koroner arter anormalliği, hepatomegali ve splenomegali görülme oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç

Kawasaki ve MIS-C, hiperinflamasyon ile seyreden hastalıklardır. Ortak özelliklere sahip olmakla birlikte farklı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Ayırıcı tanı ile hastalıkların teşhisi ve uygun tedavisi, prognoz açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler

MIS-C, Kawasaki, inflamasyon, ekokardiyografi

ABSTRACT

Objective

In our study, we aimed to contribute to the timely diagnosis and appropriate management of MIS-C (Multisystem inflammatory syndrome in children) and Kawasaki patients by comparing their demographic, clinical, laboratory and imaging findings for differential diagnosis.

Materials and Methods

The study was conducted with a total of 77 patients, including 47 males and 30 females, ranging in age from 5 to 200 months. The patients were diagnosed with Kawasaki disease between January 2015 and January 2023, and with MIS-C between April 2020 and January 2023 at Bağcılar Education and Research Hospital. The patients were analyzed under two groups, with 40 of them diagnosed with Kawasaki disease and 37 with MIS-C.

Patients who met the diagnostic criteria for Kawasaki disease according to the 2017 guidelines of the American Heart Association (AHA) and the diagnostic criteria for MIS-C according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) were included in the study.

The data were obtained retrospectively from the electronic medical records of the hospital. Demographic characteristics (age and gender), duration of hospitalization in the ward and intensive care unit, clinical findings, laboratory results, echocardiography and ultrasound findings were examined. Among the clinical findings, fever, sore throat, rhinorrhea, cough, shortness of breath, abdominal pain, vomiting, diarrhea, arthritis, arthralgia, myalgia, conjunctivitis, rash, erythematous/cracked lips, strawberry tongue, edema in hands/feet, desquamation, headache, seizure and cervical lymphadenopathy were included. Hemoglobin, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet count, sodium, albumin, urea, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, sedimentation rate, ferritin, troponin B-type natriuretic peptide (BNP), D-dimer, and fibrinogen levels were evaluated in the laboratory data. Ultrasound and echocardiography imaging were performed. Hepatomegaly, splenomegaly, and gallbladder hydrops were observed on ultrasound. Echocardiography findings included percentage of ejection fraction (EF), ventricular

dysfunction, pericardial effusion, mitral regurgitation, and dilation/aneurysm/hyperechogenicity in the coronary artery were recorded.

Results

Of the total 77 patients included in the study, 40 had Kawasaki disease and 37 had MIS-C. The mean age of the Kawasaki group was 35.73 ± 25.33 months, while the mean age of the MIS-C group was 76.35 ± 47.96 months. In the Kawasaki group, 65% were male and 35% were female while in the MIS-C group, 56.8% were male and 43.2% were female. There were no significant differences between the two groups in terms of age and gender distribution rates.

In the Kawasaki group, conjunctivitis, erythematous/cracked lips, desquamation, and cervical lymphadenopathy; thrombocyte and sedimentation values; the rate of normal echocardiography was found to be significantly higher than that of the MIS-C group.

In the MIS-C group, the rate of vomiting and diarrhea; hemoglobin, urea, creatinine, procalcitonin, ferritin, troponin, BNP, D-dimer, fibrinogen values; the rate of pericardial effusion and mitral insufficiency were significantly higher than that of the Kawasaki group. In the MIS-C group, lymphocyte and sodium values were found to be significantly lower compared to the Kawasaki group.

There were no significant differences between the groups in terms of clinical findings such as fever, sore throat, runny nose, cough, shortness of breath, abdominal pain, arthritis, arthralgia, myalgia, rash, strawberry tongue, edema in hands/feet, headache and seizure; laboratory findings including, albumin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, CRP levels, anemia, leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, and sterile pyuria; imaging findings including , ventricular dysfunction, coronary artery abnormalities, hepatomegaly and splenomegaly.

Conclusion

Kawasaki and MIS-C are diseases characterized by hyperinflammation. Although they share common features, they can be differentiated through distinct clinical, laboratory, and imaging findings for proper diagnosis and appropriate treatment, which would be beneficial for prognosis

Key Words

MIS-C, Kawasaki, inflammation, echocardiography



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2), Wuhan, Çin'de Aralık 2019'da açıklanamayan pnömoni olarak ilk kez tanımlandı (1,2). Daha sonra küresel bir sağlık sorunu haline geldi ve Ocak 2020'nin sonunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilerek Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı (1,3).

Çocuklarda COVID-19 genellikle hafif veya asemptomatik seyir gösterirken, Nisan 2020'nin sonunda, SARS-CoV-2'den etkilenen ülkelerde Kawasaki hastalığına benzer klinik özelliklere sahip, şiddetli çoklu sistem tutulumu olan inflamatuvar bir sendrom tanımlandı (1,4,5,6,7). Hastalık başlangıçta SARS-CoV-2 ile geçici olarak ilişkili çocuklarda inflamatuvar multisistem sendromu (PIMS-TS) olarak adlandırıldı (1,8). Daha sonra, DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri CDC, Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) (Çocuklarda çoklu sistemik inflamatuvar sendrom) olarak adlandırmış ve 14 Mayıs 2020'de tanı kriterlerini tanımlamıştır (1,9,10,11). Tanı kriterlerinde yaş, ateş, hastaneye yatmayı gerektiren ciddi hastalık, laboratuvarla inflamasyon kanıtı, en az 2 sistem tutulumu, ilk belirtilerden önceki 4 hafta içinde COVID-19 enfeksiyonu kanıtı olması veya COVID-19'a maruz kalma özellikleri yer aldı (9).

MIS-C enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıkları taklit edebilmektedir, en sık gastrointestinal sistem tutulumu gösterirken Kawasaki hastalığına benzer mukokutanöz ve kardiyak sistem tutulum özellikleri de bulunmaktadır (1,4,6,7,10,12-16).

KH ilk olarak 1967 yılında "akut ateşli, el ve ayak parmaklarında soyulma ile lenfoid tutulumlu mukokutanöz sendrom" olarak tanımlanmıştır (17,18). Genelde 0-5 yaş arası çocukları etkilemekle birlikte, tüm yaş grubu çocuklarda görülebilir (19). Çocukluk çağındaki yaygın vaskülitlerdendir (5). Gelişmiş ülkelerde çocuklarda edinilmiş kalp hastalığının en yaygın nedenidir. Tedavi edilmemiş çocukların %25'i koroner arter anevrizması riskiyle karşı karşıyadır (18). Kesin etiyojisi bilinmemektedir. Ateş, döküntü, dudaklarda eritem/ çatlak, çilek dil gibi oral mukoza değişiklikleri, bilateral konjunktivit, ekstremitte değişiklikleri ile servikal LAP temel klinik kriterleri arasında yer alır (17,19).

Ortak özelliklere sahip MIS-C ve KH arasındaki farklılıkları tespit ederek uygun ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Çalışmamızda MIS-C ve Kawasaki hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını karşılaştırarak, ayırıcı tanıyla zamanında teşhis ve uygun tedavi ile yönetilmelerine katkı sağlamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLARDA ÇOKLU SİSTEMİK İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)

2.1.1. Giriş

2019 yılı aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan'da nedeni bilinmeyen pnömoni salgını meydana gelmiştir ve yeni bir koronavirüs türünün hastalığa neden olduğu anlaşılmıştır (20). Yeni virüs SARS virüsü benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak, neden olduğu hastalık ise Koronavirüs hastalığı 2019 (Corona virus disease-2019, COVID-19) olarak adlandırılmıştır ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (20-22).

SARS-CoV-2 salgınının başlarında, çocukların enfekte olduklarında asemptomatik veya hafif seyirli bir hastalık geçirdiği düşünülüyordu. Ancak, 2020 Nisan ayından itibaren KH'ye benzeyen, çoklu sistem semptomları olan, SARS-CoV-2 virüsü için Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) negatif olsa da antikor pozitif olduğundan geçmiş bir enfeksiyonu işaret eden, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben post-enfeksiyöz inflamatuvar yanıt olduğu düşünülen yeni inflamatuvar bir sendrom görülmüştür (23,24,25).

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ortaya çıkan, ateş, inflamasyon belirteçlerinin yükselmesi, kardiyovasküler, mukokutanöz, gastrointestinal, hematolojik, nörolojik ve renal tutulum da dahil olmak üzere çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize, nadir fakat ciddi bir hiperinflamatuvar durumdur (9,26).

Geç fark edilmesi ve yeterli şekilde tedavi edilmemesi durumunda çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir (27).

Bu yeni hastalık başlangıçta geçici olarak PIMS-TS olarak adlandırılmıştır. Daha sonra DSÖ ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) bu yeni hastalığı çocuklarda çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlamış ve tanı kriterlerini belirlemiştir (1,25).

2.1.2. Epidemiyoloji

İlk olarak Nisan 2020'de COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen; konjunktivit, polimorf cilt döküntüsü, ekstremitelerde şişlik ve düşmeyen ateş tablosu ile KH'ye benzeyen hiperinflamatuvar tablo, daha önce sağlıklı olan çocuklar arasında belgelenmiş, 10 günlük bir periyotta görülen sekiz vaka ile Güneydoğu İngiltere'de ortaya çıkmış ve 6 Mayıs 2020'de "Lancet" dergisinde yayınlanmıştır; Mayıs 2020'de Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde de hastalık tespit edilmiştir (9,28-30).

Birleşik Krallık, New York ve İtalya'dan elde edilen epidemiyolojik verilere dayanarak, toplum içindeki COVID-19 vakalarının en fazla görüldüğü zaman ile, MIS-C vaka sayısının en çok olduğu zaman arasında birkaç haftalık bir gecikme olduğu genellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra gözlemlendiği ve semptom başlangıcından önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve/veya maruziyet öyküsü bulunduğu görülmüştür (28,31).

Hastalık, genellikle önceden sağlıklı olan okul çağı çocuklarında ve ergenlerde görülmektedir (32). Avrupa, Birleşik Krallık ve Amerika'da yaşayan siyah-Afrika kökenli çocuklarda, düşük sosyoekonomik düzeye sahip çocuklarda daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (33).

Erkeklerde kızlara göre daha sık görülmektedir (34).

2.1.3. Patoloji

MIS-C'de genellikle ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu aracılığıyla tespit edilebilen virüs yerine SARS-CoV-2'ye karşı antikorlar bulunur. Bu durum, akut viral enfeksiyona özgü süreç yerine, enfeksiyon sonrası bağışıklık yanıtının rol oynadığını düşündürmektedir (17,35).

Monosit ve makrofajların aktivasyonu nötrofil hakimiyetine yol açar. İmmün sistem viral partikülleri eradike etmeye çalışırken inflamasyon meydana gelir, inflamasyon ve sitokin salınımı kardiyak hasara neden olmaktadır. İnterferon-gama (IFN- γ) aktivasyonu ile, dokularda insan lökosit antijeni (HLA) artar ve immün cevaba yol açar. İnterlökin-1 (IL-1) ve IFN- γ yolu aktivasyonu, kalbe ve diğer organlara göç ederek virüsün bulunduğu dokuya zarar veren CD8 sitotoksik T hücreleri tepkisine yol

açar. CD8 sitotoksik T hücrelerini uyaran inflamatuvar mediatörlerin salınması ayrıca kemik iliğinin viral baskılanmasına ve trombositlerin aktivasyonuna neden olur (19).

MIS-C ve KH'da ortak mekanizma endotel hasarının varlığı ve IL-1 β yolağının uyarılmasıdır. IL-1, endotel hücrelerinde ve doğal immün yanıtta yer alan diğer hücrelerde bulunan reseptörlerin bağlanması yoluyla nükleer faktör kappa B (NF-kB) yolağının aktivasyonu üzerine IL-18 ile üretilen bir sitokindir. IL-1 β ile üretilen ve kaspaz 1'in aktivasyonu yoluyla pro-IL-18'den IL-18'e dönüştürülen artmış IL-18 görülür. NOD benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3), hücre içi inflamazom komplekslerinin aktivasyonu üzerine kaspaz 1 tarafından enzimatik bölünme gerektiren bir pro-sitokindir. NLRP3 ve IL-1 β 'nın uyarılmasının, patogeneizde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV 3a proteini dahil viral proteinler, makrofajlarda NLRP3 inflamazomunu doğrudan aktive edebilir (32).

Sitokin fırtınası, IL-1 β yolunun aktivasyonu ve IL-6, IL-8, IL-18, tümör nekroz faktörü (TNF- α), IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde yükselme ile önemli rol oynar. Otoantikor aracılı immün kompleksler, kompleman ve Fc- γ reseptörü aktivasyonu yoluyla endotel hasarına yol açabilir (36).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sekonder hümoral ve hücrel immün yanıt öne sürülmektedir. Otoantijenlerin antikorlar veya T hücreleri tarafından tanınması, otoantikorlar ve immün kompleksler ile sonuçlanır; bunlar, doku hasarı oluşturan bir inflamatuvar kaskadı aktive eder (22).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben Kawasaki ve MIS-C hastalarında artan serum S100 proteini ve IL-18 konsantrasyonu, doğuştan gelen immün efektörlerin tutulumunu düşündürür. Ayrıca, S proteinine (spike protein) karşı IgG antikorları, MIS-C için temel teşhis faktörüdür. IFN- γ kaynaklı kemokin (C-X-C motifi) ligand 9 (CXCL9) tarafından uyarılırlar. Virüsün erken invazyonu, T-helper hücre uyarımı ve sitokin sentezi ile makrofaj aktivasyonu kaskadını tetikleyebilir (örn. IL-1 β , TNF- α) IL-4, IL-6, IL-12, IL-23, IFN- γ). Salınan sitokinler makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin aktivasyonunu artırır ve gastrointestinal, immün ve endotel hücrelere karşı otoantikorlar üreten plazma B hücrelerini uyarır. Sonuç olarak, hiperimmün yanıt multisistem organ hasarına yol açar (37).

2.1.4. Tanı Kriterleri

2020 CDC MIS-C tanı kriterleri şunlardır:

- 0-21 yaş arası,
- Ateş ≥ 24 saat boyunca 38° C veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş bildirimi olması,
- Hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ciddi hastalık belirtileri bulunması,
- Alternatif başka olası teşhis olmaması,
- İnflamasyonun laboratuvar bulguları olması (şunlardan bir veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan):
 - CRP / sedimentasyon / fibrinojen / prokalsitonin / D-dimer / ferritin / LDH / IL-6,
 - En az iki sistemik organ tutulumu varlığı:
 - Kardiyak (şok, vazopresör alımı, yüksek troponin / BNP, anormal ekokardiyogram, aritmi, miyokardit, perikardit, hipotansiyon, KA anevrizması, KA dilatasyonu, kardiyak disfonksiyon, perikardiyal efüzyon, MY),
 - Böbrek (akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, diyaliz ya da sürekli renal replasman tedavisi alma),
 - Solunum (pnömoni, pulmoner emboli, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, akut solunum sıkıntısı sendromu),
 - Hematolojik (yüksek D-dimer, trombositopeni, trombofili, lenfopeni, derin ven trombozu),
 - Gastrointestinal (yüksek bilirubin/aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz, kusma, karın ağrısı, diyare),
 - Dermatoloji/mukokutanöz (döküntü, mukokutanöz lezyon),
 - Nörolojik (aseptik menenjit, ensefalopati, baş ağrısı, menenjit, ensefalit, serebrovasküler hasar ya da inme, bozulmuş mental durum, beyin omurilik sıvısında beyaz kan hücre sayısı veya proteinde yükseklik, glukozda düşüklük),
 - Geçirilmiş veya geçirilmekte olan SARS- CoV-2 enfeksiyonu kanıtı bulunması:
 - RT-PCR pozitifliği ve/veya seroloji pozitifliği ve/veya antijen test pozitifliği ve/veya semptomların başlamasından 4 hafta öncesine kadar olası/kesin COVID- 19 olgusuyla temas etmiş olmak (9).

1 Ocak 2023'te CDC MIS-C vaka tanımı kriterlerini güncellemiştir. Güncel kriterlerde değişenler şunlardır:

- Ateş kriterinden 24 saat süresi kaldırılmıştır,
- Laboratuvar inflamasyon belirteçlerinden CRP $\geq 3,0$ mg/dL (30 mg/L) kabul edilmiştir,
- Sistem tutulumu olarak: kardiyak sistemde (sol ventriküler EF<%55, KA dilatasyon/anevrizma, yüksek troponin değeri); hematolojik sistemde (trombosit<150.000/uL, lenfosit<1000/uL); gastrointestinal sistem (GİS) (karın ağrısı, kusma, diyare); dermatoloji / mukokutanöz (oral mukozanın inflamasyonu, konjunktivit, ekstremitte bulguları) yer almıştır.
- Renal, solunum ve nörolojik sistem bulguları yer almamıştır.
- Hastanede yatış sırasında veya son 60 gün içerisinde yapılan pozitif bir viral test sonucu varlığı. SARS-CoV-2 özgül antikorların saptanması. Hastaneye yatışından önceki son 60 gün içinde, COVID-19 hastalığı teyit edilmiş veya olası bir vakayla yakın temas olması, kriterleriyle güncelleme yapılmıştır (9).

2.1.5. Klinik Bulgular

MIS-C birden fazla sistemi tutan bir hastalıktır, çocuk enfeksiyon, çocuk romatoloji, çocuk kardiyoloji, çocuk yoğun bakım, çocuk hematoloji gibi farklı uzmanlıkların koordinasyonunu gerektirir (20).

MIS-C tanısı, KH'nin klinik özelliklerine sahip olan, SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü veya SARS-CoV-2'ye bilinen maruziyeti olan hastalarda düşünülmelidir (38). Hastaların belirtilerinin akut COVID-19'den 2-6 hafta sonra geliştiği görülmüştür (39). Çoklu sistemik inflamatuvar hastalıktan şüphe edilen bir olguda dirençli ateş yüksekliği ve SARS-CoV-2 virüsüyle karşılaşma öyküsü varlığında, döküntü (makülopapüler ve/veya polimorfik ve/veya peteşiyal döküntü olabilir fakat veziküler döküntü beklenmez), GİS bulgusu (diyare, karın ağrısı, kusma), el-ayakta ödem, oral mukoza değişiklikleri (kırmızı ve/veya çatlak dudak, çilek dil veya orofaringeal mukozada eritem), konjunktivit (bilateral eksüdatif olmayan), LAP ve nörolojik semptom (değişen zihinsel algı, ensefalopati, fokal nörolojik bulgular, menenjismus veya papilödem) bulgularından en az iki tanesinin bulunması durumunda, MIS-C açısından ileri tetkik yapılması önerilmektedir (20).

Hastalarının üçte birinde en sık obezite, astım ve kronik akciğer hastalığı olmak üzere komorbiditelerin olduğu gösterilmiştir (34).

En yaygın semptom ateştir, bunu ishal, karın ağrısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar; döküntü, konjunktivit gibi KH benzeri mukokutanöz semptomlar izler (22,25).

Kardiyak tutulum yaygın sistem tutulumlarındandır, aritmi, kardiyak disfonksiyon, perikardiyal efüzyon, KA tutulumu, miyokardit, valvülit, kapak yetmezliği ve kardiyojenik şok gelişebilir (25,40). Hastalığın prognozunu, mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli parametre, kardiyak tutulumdur. MIS-C vakalarının uzun vadeli kardiyak etkilerini belirlemek için hastaların tanıdan 2-6 ay sonra ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (25).

Diğer sistem tutulumlarında, nörolojik (baş ağrısı, mental durum değişikliği, ensefalopati, inme, demiyelinizasyon), solunum sıkıntısı, renal, hematolojik (trombositopeni, uzamış koagülasyon testleri, aktif kanama, tromboz), dermatolojik (deskuamasyon), hepatik (yüksek karaciğer enzimleri veya bilirubin düzeyleri) özellikler görülebilir (9,41).

2.1.6. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Çalışmalarda, olguların çoğunda (%80-90) SARS-CoV-2 antikorları pozitif, az kısmında (%20-40) RT-PCR pozitifliği ve antijen pozitifliği saptanmıştır (20). Bu durum, SARS-CoV-2'nin bu hastalığı tetiklediği düşüncesini desteklemektedir (31).

MIS-C düşünülen bir olguda ilk basamak olarak hemogram, biyokimya, CRP, sedimentasyon, SARS-CoV-2 PCR ve/veya SARS-CoV-2 serolojisi bakılması önerilir. Bir olguda CRP ya da sedimentasyon yüksekliği ve lenfopeni, nötrofili, hipoalbuminemi bulgularından biri varsa; ikinci basamak testlere geçilmesi önerilir. İkinci basamak testler BNP, troponin, prokalsitonin, ferritin, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, D-dimer, fibrinojen, LDH, tam idrar analizi, sitokin paneli, trigliserid düzeyi, SARS-CoV-2 serolojisi, kan kültürü, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyogramdır (20).

MIS-C'de serum CRP, sedimentasyon, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6, nötrofil sayısında artış görülürken lenfopeni, trombositopeni, albumin ve kan sodyum düşüklüğü saptanabilir.

Kardiyak değerlendirme için hastalara EKG, kardiyak enzimler (troponin, BNP) ve ekokardiyografi (EKO) yapılması nerilir (20). Kardiyak belirteçlerden BNP ve troponin seviyeleri yüksektir ve miyokardiyal hasarı gösterir (29).

Bulgular arasında ekokardiyogramda sol ventrikül disfonksiyonu, koroner arter dilatasyonu ve anevrizması, mitral kapak yetmezliği, perikardiyal efüzyon görülmektedir. Abdominal ultrason veya tomografi bulguları arasında serbest sıvı, asit ve terminal ileit, mezenterik lenfadenit ve perikolekistik ödem tablolarını içeren bağırsak ve mezenterik inflamasyon yer almaktadır (42).

2.1.7. Tedavi

Çoklu sistemik inflamatuvar sendromun tedavisinin amacı sistemik inflamasyonu azaltmak ve mortaliteyi azaltarak organ fonksiyonunu eski haline getirmektir.

IVIG (2 g/kg) oğu seride birinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır (43). Kawasaki kriterlerini (klasik ya da inkomplet) karşılayan olgularda IVIG (2 gr/kg) ve aspirin (50-80 mg/kg/g) tedavileri başlanmalıdır (28). Ayrıca şok, sol ventrikül disfonksiyonu, KA'da dilatasyon/anevrizma, aritmi ve troponin/BNP yüksekliliği durumlarında da IVIG nerilir (44). IVIG dozu KH benzeri özelliklere sahip hastalar için KH ile aynıdır (8 -12 saat boyunca tek bir infüzyonda uygulanan 2 g/kg). Kawasaki hastalığı benzeri özellikleri olmayan hastalar için tipik olarak daha düşük doz önerilir (8 -12 saatte 1 g/kg) (44).

Kortikosteroidler, en güçlü antiinflamatuvar ilaçlardandır. IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α ve IL-17 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokinin nonspesifik olarak baskılanmasını sağlar (45). Kortikosteroidler şiddetli klinik bulguları olan hastalarda başlangıç tedavisinin parçasıdır (1-2 mg/kg/gün). Hayatı tehdit eden durumlarda, pulse glukokortikoid dozları kullanılabilir (intravenöz metilprednizolon 10-30 mg/kg/doz, en fazla 1 g) (18). Glukokortikoid tedavisi, nispeten hafif vakalarda 2-3 hafta boyunca azaltılırken, daha şiddetli vakalarda 4-8 hafta boyunca azaltılır (36).

Sol ventrikül disfonksiyonu belgelenen ve sol ventrikül EF değeri <35 olan hastalarda, enoksaparin ile antikoagülasyon önerilmektedir (27). Antikoagülasyon seçimi ve dozu aynı zamanda koroner anevrizma varlığına bağlı olacaktır (43).

Orta ile şiddetli MIS-C şüphesi olan çocuklara geniş spektrumlu antibiyotik tedavi başlanmalıdır (7). Hastanın son üç ay içinde antibiyotik kullanım hikayesi ve

altta yatan bir başka hastalık varlığına göre değişebilmekle birlikte, seftriakson, vankomisin başlanılmalıdır (28).

Tek başına IVIG'e yanıt vermeyen hastalar, inflamasyonu kontrol etmek için yardımcı immünomodülatör tedavi gerektirir. İntravenöz pulse metilprednizolonun (3-7 gün süreyle 10-30 mg / kg / gün, ardından oral prednizolonun kademeli olarak azaltılması) yararlı olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda ayrıca ikinci IVIG dozu, antiinflamatuvar etkiye sahip IL-1 reseptör antagonisti anakinra, IL-6 reseptör antikoru tocilizumab ve TNF- α inhibitörü infliximab kullanılabilir (29). Klinik iyileşme görüldüğünde, inflamasyonun yeniden alevlenmesini önlemek için immünomodülatörler 2 ile 3 haftada azaltılarak verilmelidir (18,45).

KH belirtileri ve/veya KA dilatasyonu/anevrizması olan hastalarda antiinflamatuvar dozda (80-100mg/kg/gün) asetilsalisilik asit kullanılmaktadır. Trombositozisi olan hastalarda tromboz riskini azaltmak için düşük doz aspirin kullanılmalıdır (3-5 mg/kg/gün) ve trombosit sayısı normalize olana kadar veya tanıdan en az 4 hafta sonra koroner arterlerin normal olduğu teyit edilene kadar devam ettirilmelidir. Koroner anevrizmalar görülüyorsa, tromboembolik olayları önlemek için enoksaparin veya warfarin ile terapötik antikoagülasyon önerilmektedir (18).

Sıvı ve elektrolit desteği yapılırken eşlik edebilecek miyokardit tablosu göz önüne alınarak sıvı resüsitasyonunda dikkatli olunmalıdır (28).

Olguların antiviral tedavi endikasyonları SARS-CoV-2 PCR sonucu ve ağır pnömoni bulguları gözetilerek değerlendirilmelidir (42). Antiviral ajan remdesivir, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddi komplikasyonlarında ≥ 12 yaş hastalarda kullanılmıştır. MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan haftalar sonra ortaya çıkan bir immün aracılı durum olarak kabul edildiğinden, remdesivir tedavisinin faydası belirtilmemiştir (46).

Kawasaki sendromu, toksik şok benzeri klinik tablolarla ortak özellikler taşıdığı göz önüne alınarak bu hastalara intravenöz immünglobulin (IVIG), steroid, biyolojik ajanlar ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerinden, yoğun bakım destek tedavilerine ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (EKMO)'ya kadar giden değişik tedaviler uygulanmıştır (42).

Hastalar, inflamatuvar belirteçlerde (CRP, D-dimer, ferritin) azalma, troponin seviyesinde azalma görülmesi, 48 saat boyunca ateşin olmaması, normal EKG ve eko'da stabil bulgular olmasının ardından 3-4 gün sonra hastaneden taburcu edilebilir (37).

2.2. KAWASAKİ HASTALIĞI

2.2.1. Giriş

KH ilk olarak Japon çocuk doktoru Tomisaku Kawasaki tarafından 1967 yılında "akut, ateşli, el ve ayak parmaklarında soyulma ile lenfoid tutulumlu mukokutanöz sendrom" olarak tanımlanmıştır (17,18).

Çocukluk çağında görülen yaygın vaskülitlerden olup, özellikle KA olmak üzere orta boyutlu arterleri etkilemektedir (5,47). Gelişmiş ülkelerde çocuklarda edinsel kalp hastalığının en yaygın nedenidir. Tedavi edilmemiş çocukların %25'i koroner arter anevrizması riskiyle karşı karşıyadır ve ileri yaşlarda tromboz, miyokard enfarktüsü gibi ciddi riskler taşımaktadır (18).

2.2.2. Epidemiyoloji

KH ağırlıklı olarak 0-5 yaş arası çocukları etkilemekle birlikte, tüm yaş grubu çocuklarda görülebilmektedir (19).

Dünya genelinde en yüksek oranda Japon ve Doğu Asya kökenli çocuklarda görülmektedir (6,24). 5 yaş altında; Japonya'da 218,6/100.000, Güney Kore'de 113,1/100.000, Kuzey Amerika 19,0/100.000 ve İngiltere'de 8,4/100.000 oranında bildirilmiştir (48).

Erkek:kız oranı 1.5:1 oranında olup, vakaların %85'i 5 yaşın altındaki çocuklarda ve %50'si 2 yaşın altındaki çocuklarda görülmektedir (27,38). KH'ye bağlı koroner arter anevrizması, 40 yaş altındaki erişkinlerde akut koroner sendromların %5'ini oluşturur (50).

Japonya'da, 1979, 1982 ve 1986 yıllarında kaydedilen üç salgında, en yüksek KH insidansının ocak ayında görülmesi, kış aylarında etkili olan faktörlerin KH'yi tetikleyebileceğini düşündürmektedir (4).

2.2.3. Etiyoloji

KH'nin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, KH insidansının kış ve ilkbahar aylarında artmasıyla, tetikleyici olarak enfeksiyöz ajanların olduğu gösterilmektedir (18).

KH hastalarından izole edilen bakteriyel ve viral patojenler arasında Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Epstein-Barr virüsü, adenovirüs, parvovirus B19, insan herpes virüsü 6, kızamık, rotavirus, parainfluenza tip 3, dengue virüsü, varisella-zoster virüsü, 2009 H1N1 influenza, insan koronavirüsü NL63 bulunmaktadır (38).

2.2.4. Patoloji

KH, akut ateşli dönemde orta büyüklükteki arterlerde ve dokularda sistemik inflamasyon ile karakterizedir. KH'nin ilk 2 haftasında orta boy arter duvarlarında nötrofil infiltrasyonu meydana gelir ve bu da subakut fazda anevrizma oluşumuna neden olur (37,49). Nötrofili ile sonuçlanan monosit ve makrofajların proliferasyonunu gösteren immün kompleksler oluşur. İmmün komplekslerin neden olduğu şiddetli inflamasyon, organ hasarına neden olan sitokin salınımını, özellikle IL-1 β ve TNF- α salınımını tetikler (19). Hastalığın kronik fazında, arter duvarındaki miyofibroblastlar vasküler lümen stenozuna yol açabilir (37).

İmmün kompleks reaksiyonları dışında bronşiyal epitelde artan immünglobulin A'nın da koroner arter tutulumunda KH'de rol aldığı gösterilmiştir (19,37,50).

Japon kökenli çocuklar arasında ve Kawasaki hastasının aile üyelerinde insidansın fazla olması, hastalığın oluşumunda genetik bir bileşen olduğuna dair kanıtlardır (17). Gen bölgesinde birçok tek nükleotid polimorfizmi belirtilmiştir. Bunlar, kaspaz 3 (CASP3), inositol 1,4,5-trisfosfat kinaz-C (ITPKC), CD40, FCGR2a ve B-hücreli lenfoid kinazdır. KH ile ilişkili birçok polimorfizm; romatoid artrit, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus ve sistemik skleroz gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda da tanımlanmıştır. Bu bulgular, inflamatuvar immün yanıtta ortak bir yolun varlığını göstermektedir (17).

Koroner arter hasarının patolojik sonuçları, lezyonların şiddetine bağlıdır. İlerleyici tromboz sonucu miyokard infarktüsü meydana gelebilir. Son 50 yılda Japonya'daki çocuklarda vaskülit ölümleri üzerine yapılan son bir çalışma, bu tür

ölümlerin büyük çoğunluğunun KH'nin bir sonucu olduğunu ve ölüm oranlarının IVIG tedavisinin ortaya çıkmasıyla, 1980'lerde önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (50).

2.2.5. Tanı Kriterleri

2004 yılında, Amerikan Kalp Derneği, KH'nin tanı, tedavisi için rehber yayınlamıştır. KH'nin tanısında klinik kriterler kullanılır. Temel klinik bulgulara dayanarak vaka tanımını karşılayan hastalara komplet KH teşhisi konur (tipik veya klasik KH olarak da adlandırılır). Bulguları KH'yi düşündüren ancak epidemiyolojik vaka tanımını karşılamayan bir hastada, diğer klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular sonucunda inkomplet (atipik) KH tanısı konulabilir (50).

Klasik KH, ateşin en az 5 gün sürdüğü (ateş başlangıç günü ateşin ilk günü olarak kabul edilir) ve aşağıdaki 5 temel klinik özellikten en az 4'ünün birlikte bulunduğu durumlarda teşhis edilir. 4 temel klinik özelliğin varlığında, özellikle el ve ayaklarda kızarıklık ve şişlik varsa, KH teşhisi 4 günlük ateşle de konulabilir,

1. Dudaklarda eritem ve çatlama, çilek dil ve/veya orofaringeal mukoza eritemi
2. Bilateral noneksudatif konjunktivit
3. Döküntü: makülopapüler, yaygın eritroderma veya eritema multiforme benzeri
4. Akut fazda ellerin ve ayakların eritemi ve ödem ve/veya subakut fazda periungual deskuamasyon
5. Genellikle tek taraflı olan servikal lenfadenopati (≥ 1.5 cm çapında) olması (19,50).

2.2.6. İnkomplet (Atipik) Kawasaki Hastalığı

KH tanımına uymayan ancak ateş ve koroner arter anormallikleri olan, ateş dışında klinik kriterlerden bulgular olan hastalar atipik veya inkomplet KH olarak sınıflandırılır (27,50). Atipik KH, hastaların genellikle KH'de görülmeyen belirtilerle başvurduğu durumu ifade eder (38). Kriterleri şunlardır:

-Başka bir açıklama olmadan 7 günden fazla ateşi olan bebekler veya 2-3 tanı kriterlerini karşılayan ateşi 5 gün veya daha fazla olan hastalar:

-Eğer CRP <3 mg/dl ve sedimentasyon <40 mm/saat ise, ateş devam ederse seri klinik ve laboratuvar değerlendirmeler yapılır. Soyulma başlarsa ekokardiyogram yapılır.

-Eğer CRP 3 mg/dl veya daha fazla ve ESR 40 mm/saat veya daha fazla ise pozitif ekokardiyofi bulgusu ya da aşağıdaki laboratuvar bulgularının 3 veya daha fazlası varsa tedavi endikasyonudur:

- Yaşa göre anemi
- Ateşin 7. gününden sonra 450.000 veya daha fazla trombosit sayısı
- Albümin 3 g/dl veya daha az
- Yüksek alanin aminotransferaz
- 15.000 mm³ veya daha fazla beyaz kan hücresi sayısı
- 10/hpf veya daha fazla idrar beyaz kan hücresi (50).

Eksik ve tam vakalarda laboratuvar bulguları ve kardiyovasküler sekeller aynı görünmektedir (50).

2.2.7. Klinik Bulgular

KH organlar üzerinde etkili, orta büyüklükteki arterlerde görülen bir vaskülit olup, sistemik inflamasyona neden olur (38).

Ateş: Genellikle yüksek (39°C-40°C). Uygun tedavi olmazsa 1-3 hafta devam eder. IVIG infüzyonu tamamlandıktan sonra 36 saat içinde düşer; düşmezse, hastanın IVIG'ye dirençli olduğu kabul edilir ve ilave tedavi gerekir (38,50).

Ekstremitte değişiklikleri: Akut fazda avuç içi ve ayak tabanının kızarması, el veya ayakta ödem sıkça görülür. Parmaklarda soyulma genellikle ateş başlangıcından 2-3 hafta sonra periungual bölgede başlar ve avuç içi ile ayak tabanlarını da içerecek şekilde yayılabilir. Ateş başlangıcından 1-2 ay sonra, tırnaklarda (Beau çizgileri olarak adlandırılan) derin transvers çizgiler görülür (50).

Döküntü: Genellikle ateş başlangıcından 5 gün sonra ortaya çıkar. En sık makülopapüler tarzda, daha sonra eritroderma şeklinde, daha az sıklıkla da ürtiker şeklinde döküntüler gözlenir. Öncelikle gövde ve ekstremiteleri etkiler ve kasıklarda belirginleşme ve erken soyulma karakteristik özellikleridir (50).

Konjunktivit: Bilateral noneksudatif konjunktivit, ateş başlangıcından kısa süre sonra genellikle başlar ve genellikle irisin etrafındaki damarsız bir bölge olan limbus (limbus) etkilenmez (50).

Ağız değişiklikleri: Dudaklarda kızarıklık, çatlama, soyulma; çilek dil olarak adlandırılan kızarıklık ve belirgin fungiform papillaların olduğu dil; orofarengeal mukozada kızarıklık görülebilir. Ağızda ülser ve farengeal eksuda görülmez (50).

Servikal lenfadenopati: Temel klinik bulgulardan en az sıklıkla görülenidir. Lenf nodu şişliği genellikle tek taraflı, $\geq 1,5$ cm çapında ve anterior servikal üçgenle bulunur. Küçük bir hasta grubunda, lenf nodu bulguları en belirgin ve bazen ilk klinik bulgu olabilir. Ultrason ve bilgisayarlı tomografi yöntemleri, KH lenfadenopatisini bakteriyel lenfadenitten ayırt etmede yardımcı olabilir (50,51).

KH, akut, subakut ve iyileşme olmak üzere üç fazlı seyir gösterir. Akut faz 7-14 gün sürer, yüksek ateş ($>39,0^{\circ}\text{C}$) vardır. Subakut faz ateşli dönemin sona ermesinden sonra yaklaşık 4 hafta süren genellikle asemptomatik dönemdir. Parmaklarda desquamasyon, artralji ve anormal laboratuvar bulguları görülebilir. Koroner arter anevrizması gelişme riskinin en yüksek olduğu dönemdir. İyileşme evresi hastalığın ortaya çıkmasından yaklaşık 4-8 hafta sonra görülen asemptomatik dönemdir. Bu dönemde klinik belirtiler olmasa da anevrizma gelişimi riski vardır (17).

Diğer klinik bulgular arasında, karaciğer (hepatit), GİS (safra kesesi hidropsu, karın ağrısı), pankreas (pankreatit), kalp (miyokardit), akciğer (interstisyel pnömoni) ve idrar yolu (steril piyüri) bulguları, ayrıca önceden yapılmış BCG aşı yerinde eritem ve endürasyon yer alır (50).

Hastalığın ilk haftasında yapılan ekokardiyogram genellikle normal olmakla birlikte, kardiyak komplikasyonlar arasında koroner arter anevrizması (KAA) en ciddi komplikasyonlardandır (5), ayrıca perikardit, miyokardit, valvülit, valvüler yetmezlik ve kardiyojenik şok da izlenebilir (38). Koroner arter tutulumu olmasa bile hastaların yaklaşık %25'inde kapak işlev bozukluğu oluşur ve en sık mitral kapağı etkiler (50). Koroner arter dilatasyonu ikinci ve üçüncü haftadan sonra ortaya çıkmaktadır (52). IVIG ve aspirin kombinasyonu ile KAA insidansı %25'ten %5'e kadar azalır (53,54). Miyokardit ve aritmiler, akut evrede KAA'larına bağlı miyokard infarktüsü ve kardiyak mortalite gibi komplikasyonlara neden olabilirken, stenoz daha çok subakut ve kronik evrelerde görülür (55).

Ateşin 10. gününden sonrasındaki KH tanı ve tedavisi koroner arter anevrizmalarının gelişmesinde risk faktörü olarak bildirilmiştir. KH'li hastalarda KA değerlendirilmesi için Z skorları kullanılmaktadır. Z skoru, cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre standartlaştırılmış, KA boyutu indeksidir (50,56).

Z-Skoru Sınıflandırması:

1. Tutulum yok: Z skoru <2
2. Dilatasyon: Z skoru 2-2.5 veya başlangıçta <2 ise, takipte Z skorunda ≥ 1 azalma
3. Küçük anevrizma: Z skoru ≥ 2.5 - <5
4. Orta anevrizma: Z skoru ≥ 5 - <10 ve iç çap <8 mm
5. Büyük anevrizma: Z skoru ≥ 10 veya iç çap ≥ 8 mm (50).

KAA'larını değerlendirmek için kullanılan risk değerlendirmelerinden biri Harada skorudur. Harada skorlamasında aşağıdakilerden ≥ 4 'ünün olması KAA gelişmesi açısından yüksek riski gösterir:

- WBC (Beyaz kan hücresi) sayısı $> 12.000 /\mu\text{L}$
- Hematokrit $<35\%$ (Hemoglobin <11.6 g/dL)
- Trombosit sayısı $<350.000 /\mu\text{L}$
- CRP (C-reaktif protein) > 3 mg/dL
- Albümin <3.5 g/dL
- Yaş ≤ 12 ay
- Erkek cinsiyet (55).

2.2.8. Laboratuvar Bulguları

KH'de normositik ve normositer anemi görülür, hastaların çoğu lökositoz ile başvurur. Trombositoz, KH için karakteristik bir özelliktir, genellikle ikinci haftada ortaya çıkar, üçüncü haftada pik yapar (yaklaşık $700.000/\text{mm}^3$) ve çoğu vakada başlangıçtan 4 ile 6 hafta sonra normalize olur. Nadiren trombositopeni de hastalığın ilk 1-2 haftasında ortaya çıkabilir. Trombositopeni, yaygın damar içi koagülasyonun işareti olabilir ve koroner arter anormalliklerinin gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (50).

Akut faz reaktanları (CRP, sedimentasyon), serum transaminazları ve gammaglutamil transpeptidaz yüksektir, ayrıca idrarda steril piyüri görülebilir. IVIG tedavisi de sedimentasyonu yükselteceğinden, takipte azalmış sedimentasyon değeri, IVIG tedavisine cevabı değerlendirmek için kullanılmamalıdır. Bazı hastalarda miyokardiyal tutulumu gösteren BNP yükselebilir ancak KH'yi ayırt etmek için yeterli bir belirteç olarak görülmemektedir (50).

2.1.9. Tedavi

KH'nin ilk tedavi amacı, inflamasyonun azaltılması, buna bağlı olarak arter hasarının önlenmesi ve koroner arter anormalliği ile ilişkili trombozun önlenmesidir. Tedavi temelinde, yüksek doz intravenöz immünglobulin (IVIG) (2g/kg) ile yüksek düzeyde inflamasyon olduğundan IVIG'e ek olarak antiinflamatuvar dozda asetilsalisilik asit (ASA) yer alır (38,50,57).

Semptomların ilk 10 günü içinde IVIG ve aspirin tedavisi koroner arter anevrizma gelişme riskini %25'ten %5'e kadar düşürmektedir (36).

IVIG, koroner arter anevrizmalarının gelişimini önleyici etkisi ile antiinflamatuvar etkisini gösterir. İdeal olarak hastalığın ilk 10 günü içinde uygulanmalıdır, ancak 10. günden sonra da inflamasyon belirtileri mevcutsa (açıklanamayan sürekli ateş, inflamatuvar belirtiçlerinde artış, KAA) tedavi verilmelidir (38).

Yüksek doz IVIG alındıktan sonra canlı aşılar (özellikle kızamık, kabakulak, suçiçeği) 11 ay süreyle ertelenmelidir. Kızamık riski yüksek olan çocuklar daha erken aşı olabilir, ancak IVIG uygulamasından 11 ay sonra yeniden aşılınmaları gerekecektir (38,50).

ASA, ABD'de 80-100 mg/kg/gün (yüksek doz), Japonya ve Batı Avrupa'da 30-50 mg/kg/gün (orta doz) kullanılır. ASA doz farklılıklarına rağmen KAA oranları benzerdir (17,38). Akut evrede 30-100 mg/kg/gün dozda ASA, 2 gr/kg/12 saatlik infüzyon şeklinde IVIG'le birlikte; subakut ve iyileşme fazında antitrombotik dozda ASA (3-5 mg/kg/gün) kullanılır. Yüksek doz ASA, hastalığın 14. gününe kadar ve ateşin sona ermesinden sonra en az 48-72 saat daha devam ettirilmekte ve sonrasında düşük doz ASA (3-5 mg/kg) ile devam edilmektedir. Hastalık başlangıcından itibaren 6-8 hafta sonra koroner değişiklik bulgusu olmadığında ASA kesilebilir. Dev koroner anevrizması olanlarda antikoagülan ile ASA verilebilir (50,58).

İnfluenza veya suçiçeği olan hastalarda ASA, en az 2 hafta boyunca başka bir antiplatelet ajanla değiştirilmelidir. Suçiçeği aşısı uygulanmasından sonra 6 hafta boyunca ASA'dan kaçınılmalıdır (38).

İntravenöz metilprednizolon (2 mg/kg) başlanıp, ardından oral olarak azaltılan bir tedavi rejimi ile koroner arter anormalliklerinin ve yeniden tedavi gereksiniminin daha az, ateş süresinin daha kısa olduğu, CRP düzeylerinin daha hızlı azaldığı bildirilmiştir (50).

D-dimer düzeyi belirgin yükselmişse, hiperkoagülasyon ve tromboz oluşumuna karşı antikoagülasyon önerilmektedir (18).

IVIG tedavisi alan hastaların %10-20'sinde ateş devam edebilir ve bu hastalar koroner arter komplikasyonları açısından daha yüksek risk altındadır. IVIG infüzyonunun sonundan itibaren en az 36 saat boyunca hastada sürekli veya tekrarlayan ateş varsa, bu durum IVIG direnci olarak adlandırılır (56). Bu durumda tedavi tekrar IVIG infüzyonu, IVIG ve metilprednizolon kombinasyonu, infliksimab, anakinra (2-6 mg/kg/gün), kalsinörin inhibitörü olan siklosporin (intravenöz 3 mg/kg/gün, 2 dozda; oral 4-8 mg/kg/gün 2 dozda) kullanımını içerir (38,50). Tekrarlı IVIG tedavisine dirençlilerde pulse metilprednizolon (30 mg/kg, 1-3 gün) tedavisinin etkili olduğunu bildirilmiştir (50,58).

2.3. MIS-C VE KAWASAKİ HASTALIĞI AYIRICI TANI

Epidemiyoloji, organ tutulumu ve laboratuvar değerlerindeki farklılıkların anlaşılması, aralarındaki farkı belirlemede önemlidir (19).

MIS-C, çocukluk çağı hastalıklarından KH, Kawasaki hastalığı şok sendromu (KHŞS), makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve toksik şok sendromu (TŞS) gibi hiperinflamatuvar hastalıklarla benzer özellikler gösterebilir (59).

Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısında:

- Viral hastalıklar: Kızamık, adenovirüs, enterovirüs, Epstein Barr virüsü,
- Bakteriyel hastalıklar: Akut romatizmal ateş, Leptospirosis, servikal lenfadenit,
- Toksin kaynaklı: Stafilokokal haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu,
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu, Steven-Johnson sendromu,
- Romatizmal hastalık: Juvenil idiopatik artrit, poliartrit nodosa, reaktif artrit,
- Toksosite: Civa zehirlenmesi,
- Diğerleri: Çocuklarda çoklu sistemik inflamatuvar sendrom yer alır (17).

MIS-C'de düşünölecek diğör tanırlar şunlardır:

- Akut viral enfeksiyon (SARS-CoV-2, influenza, adenovirus),
- Akut viral enfeksiyon miyokarditi (İnfluenza, enterovirüsler),
- Kawasaki hastalığı,
- Riketsiyal hastalık (Tifüs).

KH genellikle 5 yaşın altındaki çocukları etkiler iken, MIS-C daha büyük çocukları etkilemektedir (29). MIS-C'de GİS bulgusu, kardiyak disfonksiyon, miyokardit, perikardit, trombositopeni ön plandadır (60). Kawasaki Hastalığına benzer şekilde, trombositler aktive olur ancak kemik iliğı baskılanması trombositopeniyle sonuçlanır (6). KH'de trombositoz görülür (29).

KA dilatasyonu/anevrizması KH'de daha yaygın olma eğilimindeyken, yüksek kardiyak enzimler ve ventriküler disfonksiyon MIS-C ile daha sık ilişkilidir (19).

KHŞS, KH'nin nadir bir formudur ve genellikle miyokardit ile ilişkilidir (5). TŞS'de troponin, BNP yüksekliğı ve kardiyak disfonksiyon beklenmez (29). Lökosit sayısı, trombosit sayısı ve sedimentasyon MAS'ta baskılanma eğilimindedir (20). Bir hastada ateş varlığının yanında hiperferritineminin varlığı (>500 ng/mL) MAS açısından uyarıcı olmalıdır.

Enterovirüs, adenovirüs, parvovirüs ve kızamık enfeksiyonları, ateş, döküntü ve konjunktivit gibi özellikleri taklit edebilir. Karın ağrısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar MIS-C, adenovirüs, enterovirüs, rotavirüs, Norwalk virüsü gibi viral enfeksiyonlarla da ilişkili olabilir. Epstein-Barr virüsü, MIS-C'ye benzer şekilde hiperinflamatuvar durumu tetikleyerek multisistem organ yetmezliğine neden olabilir. Parvovirüs, adenovirüs, influenza, ekovirüs, koksakivirüsler, Epstein Barr virüsü ve sitomegalovirüs kalp yetmezliğine yol açabilir (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2015-Ocak 2023 tarihleri arasındaki KH, Nisan 2020-Ocak 2023 tarihleri arasındaki MIS-C tanılarını almış, yaşları 5 ile 200 ay arasında değişmekte olan, 47'si (%61) erkek ve 30'u (%39) kız olmak üzere toplam 77 hasta ile yapılmıştır. Hastaların 40'ı (%51,9) Kawasaki ve 37'si (%48,1) MIS-C olmak üzere 2 grup altında incelenmiştir.

Hastalar genel pediatri uzmanı, pediatrik kardiyoloji uzmanı ve gerektiğinde yoğun bakım uzmanı tarafından muayene edilmiş ve ekokardiyografi, tüm hastalara tek pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından uygulanmıştır.

Çalışmaya Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2017 kılavuz kriterlerine göre Kawasaki hastalığı tanısı ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kriterlerine göre MIS-C tanısı alan hastalar dahil edilmiştir (9,50). Ekokardiyografik ölçümler, 2017 AHA kılavuzuna göre yapılmış, koroner arter tutulumu AHA kılavuz kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Koroner arterlerde, koroner arter çapı z skoru <2 ise normal, 2-2,5 arasında ise dilatasyon, >2,5 anevrizma olarak sınıflandırılmıştır (50).

Ekokardiyogramda bildirilen en düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu seçilmiş olup, CDC tanımlamasına göre EF değerinin <%55 olması düşük EF olarak tanımlanmıştır (9).

Çalışmamızın sınırlamaları, tek bir merkezde yapılmış olması, küçük bir hasta sayısını içermesidir. Çalışmaya CDC MIS-C yaş aralığı kriterlerinden 18-21 yaş aralığı dahil edilmemiştir, bu CDC tanı kriterlerine aykırıdır.

Veriler hastanenin elektronik tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Veriler arasında demografik özellikler (yaş ve cinsiyet), servis ve yoğun bakım yatış süreleri, klinik bulgular, laboratuvar, ekokardiyografi ve ultrasonografi bulguları incelenmiştir. Klinik bulgular arasında ateş, boğaz ağrısı, rinore, öksürük, nefes darlığı, karın ağrısı, kusma, ishal, artrit, artralji, miyalji, konjunktivit, döküntü, eritematöz/çatlak dudak, çilek dil, el/ayakta ödem, desquamasyon, baş ağrısı, konvülziyon, servikal LAP bulunmaktadır. Laboratuvar verilerinde hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, sodyum, albümin, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, CRP, prokalsitonin, sedimentasyon, ferritin, troponin, BNP, D-dimer, fibrinojen değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemi olarak abdomen ve servikal ultrasonografi ve ekokardiyogram

bakılmıştır. Ekokardiyografik incelemede EF yüzdesi, ventrikül disfonksiyonu, perikardiyal effüzyon, mitral yetmezlik ve koroner arterde dilatasyon/anevrizma/hiperekojenite bulguları; ultrasonografide hepatomegali, splenomegali ve safra kesesi hidropsu bulguları kaydedilmiştir.

Verilerde, başvuru anındaki ve takip sürecindeki klinik, ekokardiyografi ve ultrasonografi bulguları ile başvuru anındaki laboratuvar parametreleri yer almaktadır. Laboratuvar parametrelerinin yaşa göre referans değerleri kullanılmıştır (61).

3.1. Etik Kurul Kararı

Çalışma için, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.05.2023 tarih ve 2023/05/06/025 karar numarası ile onay alınmıştır (Bkz. Ek-1).

3.2. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma; Kawasaki grubunda Ocak 2015-Ocak 2023, MIS-C grubunda Nisan 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında yaşları 5 ile 200 ay arasında değişmekte olan, 47'si (%61) erkek ve 30'u (%39) kız olmak üzere toplam 77 hasta ile yapılmıştır. Çalışma 40'ı (%51,9) Kawasaki ve 37'si (%48,1) MIS-C olmak üzere 2 grup altında incelenmiştir.

Tablo 1: Kawasaki ve MIS-C hastalarının demografik özelliklerin değerlendirilmesi

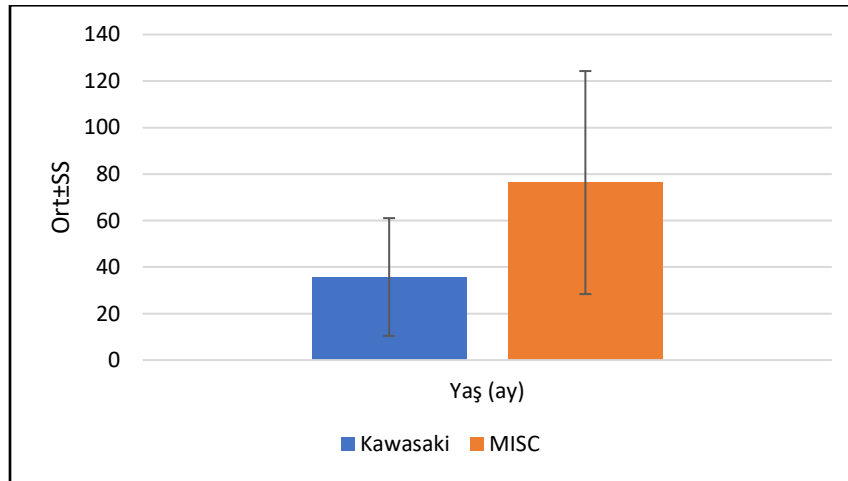
Demografik özellikler	Kawasaki (Ort±SS)	MIS-C (Ort±SS)	Total (Ort±SS)	P
Yaş (ay)	35,73±25,33	76,35±47,96	55,25±42,85	¹ 0,000*
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek	26 (%65)	21 (%56,8)	47 (%61)	² 0,612
Kız	14 (%35)	16 (%43,2)	30 (%39)	

¹Student t Test

²Continuity (Yates) Düzeltmesi

*p<0.05

Kawasaki grubunun yaş ortalaması 35,73±25,33 ay, MIS-C grubunun 76,35±47,96 aydır. Kawasaki grubunun yaş ortalaması, MIS-C grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0.05).



Şekil 1: Kawasaki ve MIS-C hastalarının yaş (ay) ort±ss

Kawasaki grubunun %65'i erkek, %35'i kız; MIS-C grubunun %56,8'i erkek, %43,2'si kızdır. Kawasaki ve MIS-C grupları arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 2: Kawasaki ve MIS-C hastalarının servis/ybü yatış sürelerinin değerlendirilmesi

Servis/ybü yatış süresi	Kawasaki (Ort±SS)	MIS-C (Ort±SS) (n)	Total (Ort±SS)	p
Servis yatışı (gün)	10,4±3,24	10,3±3,39	10,35±3,29	0,821
Ybü yatışı (gün)	-	5±2,5 (7)	-	-

Mann Whitney U Test * $p<0.05$

Kawasaki grubunun servis yatış süresi ortalaması 10,4±3,24, MIS-C grubunun 10,3±3,39 gündür. Gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kawasaki grubunda 1 hasta (14 gün süreyle), MIS-C grubunda ise 7 hasta yoğun bakım ünitesinde yatmış, MIS-C grubunun yoğun bakımda yatış süresi 5±2,5 gün bulunmuştur.

Tablo 3: Kawasaki ve MIS-C hastalarının klinik bulgularının değerlendirilmesi

Klinik bulgular	Kawasaki n (%)	MIS-C n (%)	p
Ateş	40 (%100)	36 (%97,3)	¹ 0,481
Boğaz ağrısı	1 (%2,5)	4 (%10,8)	-
Rinore	1 (%2,5)	3 (%8,1)	-
Öksürük	3 (%7,5)	4 (%10,8)	¹ 0,456
Nefes darlığı	1 (%2,5)	3 (%8,1)	-
Karın ağrısı	4 (%10)	9 (%24,3)	² 0,170
Kusma	9 (%22,5)	20 (%54,1)	² 0,009*
İshal	4 (%10)	14 (%37,8)	² 0,009*
Artrit	3 (%7,5)	0 (%0)	-
Artralji	7 (%17,5)	3 (%8,1)	¹ 0,189
Miyalji	3 (%7,5)	9 (%24,3)	² 0,086
Konjunktivit	31 (%77,5)	18 (%48,6)	² 0,017*
Döküntü	28 (%70)	23 (%62,2)	² 0,627
Eritematöz/çatlak dudak	29 (%72,5)	7 (%18,9)	² 0,000*
Çilek dil	10 (%25)	5 (%13,5)	² 0,325
El/ayakta ödem	11 (%27,5)	0 (%0)	-
Desquamasyon	18 (%45)	3 (%8,1)	² 0,001*
Baş ağrısı	1 (%2,5)	1 (%2,7)	-
Konvülsiyon	0 (%0)	1 (%2,7)	-
Servikal lenfadenopati	21 (%52,5)	10 (%27)	² 0,041*

¹Fisher's Exact Test

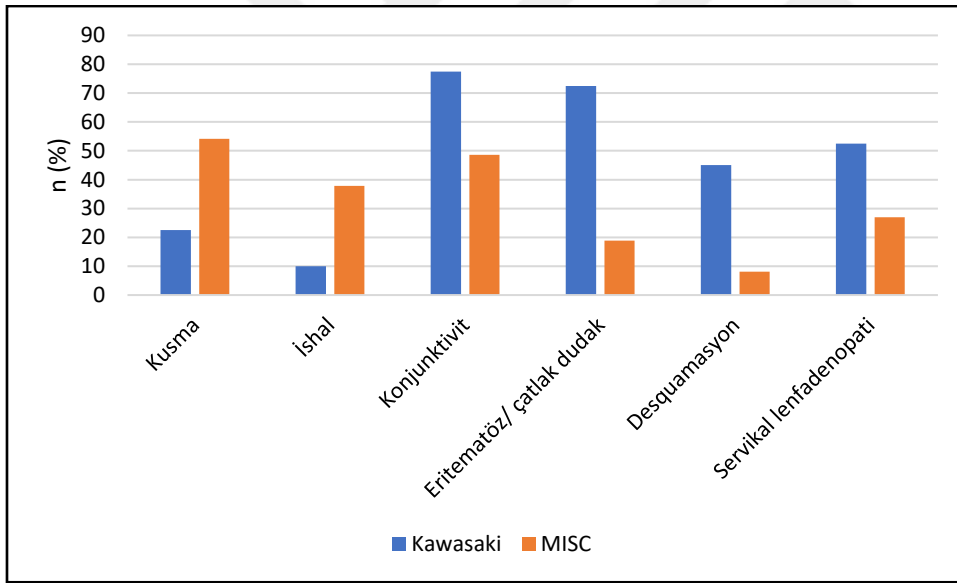
²Continuity (Yates) Düzeltmesi

* $p<0.05$

Kawasaki grubunda en yüksek oranda görülen klinik bulgular: ateş (%100), konjunktivit (%77,5), eritematöz/çatlak dudak (%72,5), döküntü (%70), servikal LAP (%52,5) ve desquamasyon (%45)'dur. MIS-C grubunda ise en yüksek oranda görülen klinik bulgular: ateş (%97,3), döküntü (%62,2), kusma (%54,1) ve konjunktivit (%48,6)'tir.

Kawasaki grubunda konjunktivit görülme oranı (%77,5), eritematöz/ çatlak dudak görülme oranı (%72,5), desquamasyon görülme oranı (%45) ile servikal LAP görülme oranı (%52,5); MIS-C grubunda konjunktivit görülme oranı (%48,6), eritematöz/ çatlak dudak görülme oranı (%18,9), desquamasyon görülme oranı (%8,1) ile servikal lenfadenopati görülme oranından (%27) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

MIS-C grubunda kusma görülme oranı (%54,1) ile ishal görülme oranı (%37,8), Kawasaki grubunda kusma görülme oranı (%22,5) ile ishal görülme oranından (%10), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 2: Kawasaki ve MIS-C hastalarının klinik bulguları

Kawasaki ve MIS-C grupları arasında ateş, boğaz ağrısı, rinore, öksürük, nefes darlığı, karın ağrısı, artrit, artralji, miyalji, döküntü, çilek dil, el/ayakta ödem, baş ağrısı, konvülsiyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4: Kawasaki ve MIS-C hastalarının laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	Kawasaki	MIS-C	p
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
Hemoglobin (g/dL)	9,69±1,12	10,39±1,55	¹ 0,026*
Lökosit (10 ³ /µL)	18,84±6,84	19,74±10,27	² 0,992
Nötrofil (10 ³ /µL)	13,02±6,78	13,75±9	² 0,791
Lenfosit (10 ³ /µL)	3,01±1,85	1,82±1,6	² 0,002*
Trombosit (10 ³ /µL)	728,84±249,32	200,7±135,18	² 0,000*
Sodyum (mmol/L)	132,71±3,8	129,22±4,52	² 0,001*
Albümin (g/dL)	3,16±0,6	3,13±0,67	² 0,849
Üre (mg/dL)	26,11±10,76	36,83±10,63	¹ 0,000*
Kreatinin (mg/dL)	0,33±0,11	0,49±0,24	² 0,000*
Aspartat aminotransferaz (U/L)	83,22±77,81	73,41±104,96	² 0,639
Alanin aminotransferaz (U/L)	84,21±101,14	74±101,01	² 0,551
Laktat dehidrogenaz (U/L)	383,34±101,24	392,22±174,64	² 0,412
C-reaktif protein (mg/L)	129,76±93,6	144,4±78,25	² 0,313
Prokalsitonin (ng/mL)	5,63±12,01	9,35±17,62	² 0,032*
Sedimentasyon (mm/h)	75,65±24,41	44,84±22,39	¹ 0,000*
Ferritin (ng/mL)	317,31±324,06	702,46±1203,86	² 0,006*
Troponin (pg/mL)	12,03±22,87	33,75±70,62	² 0,003*
BNP (ng/L)	873,7±1502,25	3198,92±3457,72	² 0,000*
D-Dimer (µg/mL)	1,91±1,51	3,29±2,6	² 0,017*
Fibrinojen (mg/dL)	463,93±142,24	597,84±141,11	¹ 0,000*
	n (%)	n (%)	
Anemi	38 (%95)	31 (%83,8)	³ 0,108
Lökositoz	33 (%82,5)	30 (%81,1)	⁴ 1,000
Nötrofili	35 (%87,5)	35 (%94,6)	³ 0,249
Lenfositoz	21 (%52,5)	7 (%18,9)	⁴ 0,005*
Lenfopeni	14 (%35)	21 (%56,8)	⁴ 0,092
Trombositoz	38 (%95)	3 (%8,1)	⁴ 0,000*
Trombositopeni	0 (%0)	18 (%48,6)	-
Steril piyüri	8 (%20)	8 (%21,6)	⁴ 1,000

¹Student t Test ²Mann Whitney U Test ³Fisher's Exact Test ⁴Continuity (Yates) Düzeltmesi *p<0.05

Kawasaki grubunda trombosit ve sedimentasyon değerleri, MIS-C grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Kawasaki grubunda %95 oranında trombositoz, MIS-C grubunda %48,6 oranında trombositopeni saptanmıştır.

MIS-C grubunun hemoglobin, üre, kreatinin, prokalsitonin, ferritin, troponin, BNP, D-dimer ve fibrinojen değerleri; Kawasaki grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

MIS-C grubunun lenfosit ve sodyum değerleri; Kawasaki grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Kawasaki ve MIS-C grupları arasında anemi, lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve steril piyüri görülme oranları ile albümin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 5: Kawasaki ve MIS-C hastalarının ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi

Ekokardiyografi bulguları	Kawasaki (Ort±SS)	MIS-C (Ort±SS)	P
EF (%)	70,8±4,78	67,57±8,38	¹ 0,091
	n (%)	n (%)	
Normal	24 (%60)	12 (%32,4)	² 0,028*
Ventrikül disfonksiyonu	4 (%10)	9 (%24,3)	² 0,170
Perikardiyal effüzyon	6 (%15)	15 (%40,5)	² 0,024*
Mitral yetmezlik	5 (%12,5)	18 (%48,6)	² 0,001*
Koronar arter			
Normal	30 (%75)	35 (%94,6)	³ 0,099
Anevrizma	1 (%2,5)	0 (%0)	
Dilatasyon	6 (%15)	1 (%2,7)	
Hiperekostenite	3 (%7,5)	1 (%2,7)	

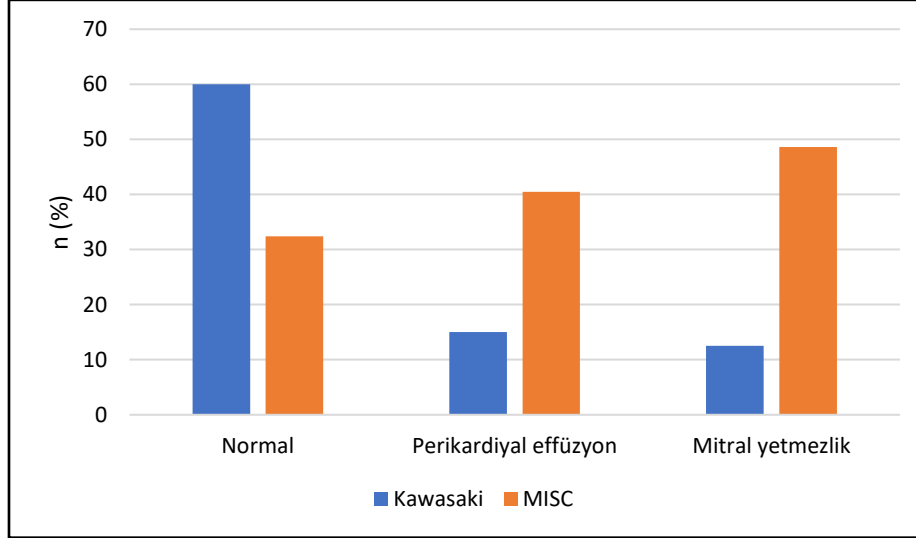
¹Mann Whitney U Test ²Continuity (Yates) Düzeltmesi ³Fisher Freeman Halton Test * $p<0.05$

EF:Ejeksiyon fraksiyonu

Kawasaki grubunda EF değerleri %56-80, MIS-C grubunda %48-80 arasında değişmekte olup; Kawasaki grubunda ortalaması 70,8±4,78, MIS-C grubunda ortalaması 67,57±8,38'dir.

Kawasaki grubunda ekokardiyografinin normal olma oranı (%60), MIS-C grubundan (%32,4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

MIS-C grubunda perikardiyal effüzyon görülme oranı (%40,5) ile MY görülme oranı (%48,6); Kawasaki grubunda perikardiyal effüzyon görülme oranı (%15) ile MY görülme oranından (%12,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 3: Kawasaki ve MIS-C hastalarının ekokardiyografi bulguları

Koroner arterde; Kawasaki grubunda %2,5 oranında anevrizma, %15 oranında dilatasyon; MIS-C’de %2,7 oranında dilatasyon görülmüştür.

Gruplar arasında EF değerleri, ventrikül disfonksiyonu görülme oranları, koroner arter anormalliği dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 6: Kawasaki ve MIS-C hastalarının ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi

Ultrasonografi bulguları	Kawasaki	MIS-C	p
	n (%)	n (%)	
Hepatomegali	15 (%37,5)	15 (%40,5)	0,969
Splenomegali	7 (%17,5)	9 (%24,3)	0,648
Safra kesesi hidropsu	3 (%7,5)	0 (%0)	-

Continuity (Yates) Düzeltmesi

Kawasaki ve MIS-C grupları arasında hepatomegali ve splenomegali görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). MIS-C grubunda safra kesesi hidropsu görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

MIS-C ve Kawasaki hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının toplamda 77 hasta üzerinde karşılaştırılmasını yaptık. Aralarındaki farklı ve benzer yönleri dikkate alarak, zamanında teşhis koyma ve uygun tedavi konusunda katkı sağlamayı amaçladık.

COVID-19'un başlangıçta çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha hafif veya asemptomatik görüldüğü düşünülürken, Nisan 2020'de SARS-CoV-2 ile ilişkili Kawasaki benzeri bulguların tanımlanmasıyla bu durum farklılık göstermiştir (62,63).

İnflamatuvar sendromlu vakaların bildiriminde artış görülmüş, bu artışın SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda Kawasaki benzeri hastalık insidansının yaklaşık 30 kat olduğu tespit edilmiştir (4,6,64,65). Zaman içerisinde ortaya çıkan veriler başlangıçta SARS-CoV-2 ilişkili KH olarak düşünülen MIS-C'nin aslında farklı bir tanı olduğunu göstermiştir (6,7).

Klasik KH 5 yaş altında görülürken, MIS-C'de yaşı 5'ten büyük olması ayırt edici özelliklerden olup (6,7,66), çalışmamızda da yaş aralığı benzerdir.

Kawasaki hastalarında mukokutanöz belirti (konjunktivit, eritemli/çatlak dudak), ekstremitte değişikliği (desquamasyon) ve servikal LAP'ın MIS-C olgularına kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir (1,67,57,68). Çalışmamızda da bulgular benzerdir.

MIS-C hastalarında gastrointestinal sistem bulguları daha ön plandadır (5). MIS-C grubumuzda kusma ve ishalin Kawasaki grubuna göre fazla görülmesi literatürle uyumluydu.

İstatistiksel düzeyde anlamlı olmamakla birlikte, solunum yolu bulguları MIS-C'de daha sık; artrit, artralji, miyalji gibi kas-iskelet sistemi bulguları ise KH'de daha sık görülmüştür (35,70). Çalışmamızda da bulgularımız bu yöndeydi. Hastaların ilk başvurusunda sayısal veri olarak febril nöbet sıklığı literatürle benzer orandaydı (1).

Literatürde laboratuvar bulgularından lenfopeni, trombositopeni ve sodyum düşüklüğünün MIS-C hastalarında daha belirgin olduğu bildirilmiştir (4,5,66,68,71-73). Çalışmamız da bu durumu desteklemektedir. Trombositopeni, MIS-C ayırıcı tanısında önemli bir laboratuvar belirteç olarak ortaya çıkmaktadır (35).

MIS-C'de böbrek fonksiyon testlerinde anormallik, düşük sodyum, yüksek troponin ve BNP değeri görülmüştür (4,6,7). MIS-C hasta grubumuzda da istatistiksel olarak anlamlı oranda laboratuvar bulguları vardı.

Kawasaki'de yüksek sedimentasyon seviyesi ayırıcı tanıda önemli bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır, çalışmamızda da MIS-C hastalarına kıyasla sedimentasyon literatürle uyumlu şekilde KH'de daha yüksek saptandı, literatürde de KH'de daha yüksek sedimentasyon olduğu saptandı (67). MIS-C'de, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer ve ferritinin yüksekliği bildirilmiştir (41,74). MIS-C grubumuzda da aynı yöndeydi. Bu durum, çocuklarda hiperinflamatuvar cevap olarak inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi ve MIS-C hastalarında daha şiddetli bir tablo olduğunda değerlerin daha fazla yükselme gösterebileceği şeklinde açıklanabilir.

Kardiyak tutulum MIS-C ve KH hastalarında sık gözlemlenirken, miyokardit MIS-C hastalarında, KA tutulumu ise KH'de daha sıktır (4,5,66,68,71,72,73,75). Çalışmamızda MIS-C'de KH'ye göre anlamlı düzeyde yüksek sonuçlanan troponin ve BNP değerleri, miyokard tutulumu ile ilişkilendirilebilir. Düşük EF ve ventrikül disfonksiyonu miyokardit belirtisi kabul edilirse kardiyak anormalliğin MIS-C'de daha fazla olduğu görüşü desteklenmekle birlikte, hasta popülasyonumuzda istatistiksel düzeyde anlamlı EF değeri ve ventrikül disfonksiyonu bulgusu yoktu.

Mitral yetmezlik ve perikardiyal effüzyon oranları önemli ölçüde MIS-C grubunda daha yüksek olan literatür örneği (41,57), kardiyak disfonksiyonun MIS-C hastalarında daha yaygın olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız da aynı doğrultudadır.

Literatürde %30'dan az sol ventrikül EF değeri olan çalışma mevcut iken, hastalarımızın sol ventrikül EF değeri Kawasaki grubunda ortalama $70,8 \pm 4,78$, MIS-C grubunda $67,57 \pm 8,38$ idi (7). Hasta grubumuzda EF değerinde düşüklük görülmemesi, vakaların erken teşhis edilip uygun tedaviyi aldıklarını düşündürebilir.

MIS-C ve KH özellikleri örtüşen hastalıklar olmasına rağmen, bulgulardaki farklılıkların tespitiyle aslında iki ayrı kavram olduğu desteklenmektedir. MIS-C'nin uzun dönem etkileri henüz net değildir. İlerleyen süreçte görülecek etkilerle ilgili, yapılmış olan çalışmalar geleceğe ışık tutacaktır.

Hasta sayımızın az olması ve tek merkezli yapılması, çalışmamızın sınırlamalarıdır.

6. SONUÇLAR

1. Ocak 2015-Ocak 2023 tarihleri arasındaki KH, Nisan 2020-Ocak 2023 tarihleri arasındaki MIS-C tanılarını almış, yaşları 5 ile 200 ay arasında değişmekte olan 47'si (%61) erkek ve 30'u (%39) kız olmak üzere toplam 77 hasta, hastaların 40'ı (%51,9) Kawasaki ve 37'si (%48,1) MIS-C olmak üzere 2 grup altında incelendi.
2. Kawasaki grubunun yaş ortalaması $35,73 \pm 25,33$ ay, MIS-C grubunun $76,35 \pm 47,96$ ay idi. Yaş ortalaması Kawasaki grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$).
3. Kawasaki grubunun %65'i erkek, %35'i kız; MIS-C grubunun %56,8'i erkek, %43,2'si kızdı. Kawasaki ve MIS-C grupları arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).
4. Kawasaki grubunun servis yatış süresi ortalaması $10,4 \pm 3,24$ gün, MIS-C grubunun $10,3 \pm 3,39$ gündü. Servis yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).
5. Kawasaki grubunda 1 hasta (14 gün süreyle), MIS-C grubunda ise 7 hasta yoğun bakım ünitesinde yattı, MIS-C grubunun yoğun bakımda yatış süresi $5 \pm 2,5$ gün bulundu.
6. Kawasaki grubunda en yüksek oranda görülen klinik bulgular: ateş (%100), konjunktivit (%77,5), eritematöz/çatlak dudak (%72,5), döküntü (%70), servikal LAP (%52,5) ve desquamasyon (%45)'di. MIS-C grubunda ise en yüksek oranda görülen klinik bulgular: ateş (%97,3), döküntü (%62,2), kusma (%54,1) ve konjunktivit (%48,6)'ti.
7. Kawasaki grubunda konjunktivit görülme oranı (%77,5), eritematöz/ çatlak dudak görülme oranı (%72,5), desquamasyon görülme oranı (%45) ile servikal lenfadenopati görülme oranı (%52,5); MIS-C grubunda konjunktivit görülme oranı (%48,6), eritematöz/ çatlak dudak görülme oranı (%18,9), desquamasyon görülme oranı (%8,1) ile servikal lenfadenopati görülme oranından (%27) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$).
8. MIS-C grubunda kusma görülme oranı (%54,1) ile ishal görülme oranı (%37,8), Kawasaki grubunda kusma görülme oranı (%22,5) ile ishal görülme oranından (%10), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$).

9. Kawasaki ve MIS-C grupları arasında ateş, boğaz ağrısı, rinore, öksürük, nefes darlığı, karın ağrısı, artrit, artralji, miyalji, döküntü, çilek dil, el/ayakta ödem, baş ağrısı ve konvülsiyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

10. Kawasaki grubunda trombosit ve sedimentasyon değerleri, MIS-C grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

11. Kawasaki grubunda %95 oranında trombositoz, MIS-C grubunda %48,6 oranında trombositopeni saptandı.

12. MIS-C grubunun hemoglobin, üre, kreatinin, prokalsitonin, ferritin, troponin, BNP, D-dimer ve fibrinojen değerleri; Kawasaki grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

13. MIS-C grubunun lenfosit ve sodyum değerleri; Kawasaki grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$).

14. Kawasaki ve MIS-C grupları arasında anemi, lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve steril piyüri görülme oranları ile albümin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, LDH ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

15. Kawasaki grubunda EF değerleri %56-80, MIS-C grubunda %48-80 arasında değişmekte olup; Kawasaki grubunda ortalaması $70,8\pm4,78$, MIS-C grubunda ortalaması $67,57\pm8,38$ 'di.

16. Kawasaki grubunda ekokardiyografinin normal olma oranı (%60), MIS-C grubundan (%32,4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

17. MIS-C grubunda perikardiyal effüzyon görülme oranı (%40,5) ile MY görülme oranı (%48,6); Kawasaki grubunda perikardiyal effüzyon görülme oranı (%15) ile MY görülme oranından (%12,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

18. Koroner arterde; Kawasaki grubunda %2,5 oranında anevrizma, %15 oranında dilatasyon; MIS-C'de %2,7 oranında dilatasyon görüldü.

19. Kawasaki ve MIS-C grupları arasında EF değerleri, ventrikül disfonksiyonu görülme oranları, KA anormalliği dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

20. Kawasaki ve MIS-C grupları arasında hepatomegali ve splenomegali görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). MIS-C grubunda safra kesesi hidropsu görülmedi.

21. Sonuç olarak, Kawasaki ve MIS-C, hiperinflamasyon ile seyreden hastalıklardır. Farklılıkların ve benzerliklerin gösterilmesi oldukça önemlidir. Ortak özelliklere sahip olmakla birlikte farklı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Ayırıcı tanı ile hastalıkların teşhisi ve uygun tedavisi, prognoz açısından faydalı olacaktır. Bundan sonra yapılacak benzer akademik çalışmalarda bu sonuçlardan faydalanılabilir.



KAYNAKLAR

1. Otay Yener, G., Paç Kısaarslan, A., Ulu, K., Atalay, E., Haşlak, F., Özdel, S., et al. (2022). Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatology International*, 42(5), 879-889.
2. Wu, Z., McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *jama*, 323(13), 1239-1242.
3. Parri, N., Lenge, M., Buonsenso, D. (2020) Children with Covid19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 383(2):187–190.
4. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., et al. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*, 395(10239), 1771-1778.
5. Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., et al. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *bmj*, 369.
6. Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 395(10237), 1607-1608.
7. Belhadjer, Z., Méot, M., Bajolle, F., Khraiche, D., Legendre, A., Abakka, S., et al. (2020). Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*, 142(5), 429-436.
8. Royal College of Paediatrics and Child Health. (2020). Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Londres (Royaume-Uni).

9. U.S. Department of health and human services centers for disease control and prevention (2022). CSTE/CDC Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection Surveillance Interim Case Reporting Guide.
10. Özel, A., Erol, M., Onan, S. H., Gayret, Ö. B., Barlas, Ü. K., Işıklı, S. M., et al. (2021). Evaluation of Clinical Features of Patients Diagnosed with MIS-C. *Bağcılar Medical Bulletin*, 6(3).
11. World Health Organization. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19.
12. Kabeerdoss, J., Pilia, R. K., Karkhele, R., Kumar, T. S., Danda, D., Singh, S. (2021). Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatology international*, 41(1), 19-32.
13. Akca, U. K., Kesici, S., Ozsurekci, Y., Aykan, H. H., Batu, E. D., Atalay, E., et al. (2020). Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatology international*, 40(12), 2105-2115.
14. Abrams, J. Y., Godfred-Cato, S. E., Oster, M. E., Chow, E. J., Koumans, E. H., Bryant, B., et al. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *The Journal of pediatrics*, 226, 45-54.
15. Hoste, L., Van Paemel, R., Haerynck, F. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 180, 2019-2034.
16. Zhao, Y., Yin, L., Patel, J., Tang, L., Huang, Y. (2021). The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *Journal of medical virology*, 93(7), 4358-4369.
17. Rife, E., Gedalia, A. (2020). Kawasaki disease: an update. *Current Rheumatology Reports*, 22, 1-10.

18. Panupattanapong, P., Brooks, E. B. (2020). New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc039.
19. Wessels, P. A., Bingler, M. A. (2022). A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Progress in Pediatric Cardiology*, 65, 101516.
20. Keleş, Y. E., Çiftdoğan, D. Y. (2021). Çocuklarda çoklu sistemik inflamatuvar sendrom. *Çocuk Dergisi*, 21(1), 74-82.
21. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu). T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
22. Tuta-Quintero, E., Martínez-Ayala, C., Mantilla-Beltrán, G., Rueda-Rodríguez, A., Pimentel, J. (2022). Multisystem inflammatory syndrome and COVID-19: a scoping review. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 79(2), 69-82.
23. Radia, T., Williams, N., Agrawal, P., Harman, K., Weale, J., Cook, J., et al. (2021). Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric respiratory reviews*, 38, 51-57.
24. Fridman, M. D., Tsoukas, P., Jeewa, A., Yeung, R. S., Gamulka, B. D., McCrindle, B. W. (2022). Differentiation of COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome from Kawasaki disease with the use of cardiac biomarkers. *Canadian Journal of Cardiology*.
25. Yalçın, K. A. R. A., Kızıl, M. C., Bozan, G., Kırıl, E., Ayşe, S. Ü. L. Ü., Kosger, P., et al. E. Evaluation of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Cases: Clinical Features and Cardiologic Findings. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 45(2), 236-244.
26. Burney, J. A., Roberts, S. C., DeHaan, L. L., Shimizu, C., Bainto, E. V., Newburger, J. et al. (2022). Epidemiological and Clinical Features of Kawasaki Disease During the COVID-19 Pandemic in the United States. *JAMA Network Open*, 5(6), e2217436.

- 27.** Carraro, M., Rodrigues, B. R., Rodrigues Jr, V. (2020). Case report: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 with coronary involvement. *Archives of Clinical and Biomedical Research*, 4(6), 760-765.
- 28.** Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. (2022). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasa Yönetimi ve Tedavisi, Ankara.
- 29.** Güven, U. D. D. Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C). Uluslararası Bilimler Akademisi. ISBN: 978-625-7341-00-4, s 60.
- 30.** Sokunbi, O., Akinbolagbe, Y., Akintan, P., Oyeleke, G., Kusimo, O., Owowo, U., et al. (2022). Clinical presentation and short-term outcomes of multisystemic inflammatory syndrome in children in Lagos, Nigeria during the COVID-19 pandemic: a case series. *EClinicalMedicine*, 49.
- 31.** Biesbroek, G., Kapitein, B., Kuipers, I. M., Gruppen, M. P., van Stijn, D., Peros, T. E., et al. (2022). Inflammatory responses in SARS-CoV-2 associated Multisystem Inflammatory Syndrome and Kawasaki Disease in children: An observational study. *Plos one*, 17(11), e0266336.
- 32.** Akkuzu, E. (2021). Çocuklarda Covid 19 İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendrom Patofizyolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(COVID-19 Özel Sayı), 93-96.
- 33.** Chinniah, K., Bhimma, R., Naidoo, K. L., Archary, M., Jeena, P., Hoosen, E., et al. (2023). Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection in KwaZulu-Natal, South Africa. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 42(1), e9.
- 34.** Auger, N., Côté-Corriveau, G., Kang, H., Quach, C., Lo, E., Lee, G. E., et al. (2023). Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors. *Pediatric Research*, 1-9.
- 35.** Sobh, A., Mosa, D. M., Khaled, N., Korkor, M. S., Noureldin, M. A., Eita, A. M., et al. (2023). How multisystem inflammatory syndrome in children discriminated from Kawasaki disease: A differentiating score based on an inception cohort study. *Clinical Rheumatology*, 42(4), 1151-1161.

- 36.** Patel, J. M. (2022). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Current Allergy and Asthma Reports*, 22:53-60.
- 37.** Folga, B. A., Karpenko, C. J., Grygiel-Górniak, B. (2023). SARS-CoV-2 infection in the context of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Medical Microbiology and Immunology*, 212(1), 3-12.
- 38.** Zhu, F., Ang, J. Y. (2021). 2021 update on the clinical management and diagnosis of Kawasaki disease. *Current infectious disease reports*, 23, 1-11.
- 39.** Kapoor, R., Chandra, T., Singh, C. P., Singh, R., & Pandey, I. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Related to SARS-CoV-2 and 1-Year Follow-up. *Indian Journal of Pediatrics*. Advance online publication. doi:10.1007/s12098-022-04385-9.
- 40.** Alsuwaiti, M., Alzyoud, R., Maaitah, H., Aladaileh, B., Alnsoor, H., Nobani, M. (2021). Clinical and Laboratory Features of Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): An Experience From Queen Rania Children's Hospital, Jordan. *Cureus*, 15(4), e37282.
- 41.** Haslak, F., Barut, K., Durak, C., Aliyeva, A., Yildiz, M., Guliyeva, V., et al. (2021). Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children. *Clinical Rheumatology*, 40, 4167-4178.
- 42.** Çiftdoğan, D. Y., Törün, S. H., Karbuz, A., Sütcü, M., Akkoç, G., Erdeniz, E. H. (2020). Çocuklarda COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom.
- 43.** Bhat, C. S., Gupta, L., Balasubramanian, S., Singh, S., Ramanan, A. V. (2020). Hyperinflammatory syndrome in children associated with COVID-19: need for awareness. *Indian pediatrics*, 57, 929-935.
- 44.** Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- 45.** Schwartz, A., Belot, A., Kone-Paut, I. (2020). Pediatric inflammatory multisystem syndrome and rheumatic diseases during SARS-CoV-2 pandemic. *Frontiers in pediatrics*, 8, 605807.

- 46.** Waseem, M., Shariff, M. A., Lim, C. A., Nunez, J., Narayanan, N., Patel, K., Tay, E. T. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Western Journal of Emergency Medicine*, 23(3), 553-25.
- 47.** Liu, K., Yu, J., Song, G. (2022). Global Myocardial Strain in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Kawasaki Disease, and Healthy Children: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 848306.
- 48.** Buratti, C. R., Jouvet, P. (2023). Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children: a step towards a better understanding of this entity. *Pediatric Research*, 93(1), 13-14.
- 49.** Maggio, M. C., Giordano, S., Failla, M. C., Campione, M. G., Alaimo, A., Corsello, G. (2023). Ten-month follow-up of patients with covid-19 temporally related multi-system inflammatory syndrome in children: the experience of the children hospital of Palermo. *Italian Journal of Pediatrics*, 49(1), 1-10.
- 50.** McCrindle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W., Burns, J. C., Bolger, A. F., Gewitz, M., et al. (2017). Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. American Heart Association, *Circulation*, 135, e927-e999.
- 51.** Watanabe, Y., Ikeda, H., Watanabe, T. (2023). Differences in the Clinical Characteristics of Kawasaki Disease Between Older and Younger Children (2015-2019): A Single-Center, Retrospective Study. *J Pediatr*, 253, 266-269.
- 52.** Giryes, S., McGonagle, D. (2022). Immune and non-immune mechanisms that determine vasculitis and coronary artery aneurysm topography in Kawasaki disease and MIS-C. *Autoimmunity Reviews*, 103240.
- 53.** Liu, H. H., Chen, W. X., Niu, M. M., Jiang, Q., Qiu, Z., Fan, G. Z., Li, R. X., Mammadov, G., Wu, Y. F., Luo, H. H., Zhang, D. D., & Hu, P. (2022). A new scoring system for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatric Research*, 92, 275-283.
- 54.** Tsai, C. M., Lin, C. H. R., Kuo, H. C., Cheng, F. J., Yu, H. R., Hung, T. C., et al. (2023). Use of Machine Learning to Differentiate Children With Kawasaki Disease From Other Febrile Children in a Pediatric Emergency Department. *JAMA Network Open*, 6(4), e237489.

- 55.** Malek, A., Ghodsi, A., Hamed, A. (2022). The Negative Predictive Value of Harada Scoring for Coronary Artery Dilatation or Aneurysm in Children with Kawasaki Disease: A Cross-sectional Study. *Iran J Med Sci*, 47(4).
- 56.** Gerling, S., Hörl, M., Geis, T., Zant, R., Dechant, M. J., Melter, M., et al. (2022). Coronary Artery Z-scores in Febrile Children with Suspected Kawasaki's Disease—The Value of Serial Echocardiography. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 70, e1-e6.
- 57.** Cem, E., Böncüoğlu, E., Kıymet, E., Şahinkaya, Ş., Yılmaz Çelebi, M., Gülderen, M., et al. (2023). Which findings make multisystem inflammatory syndrome in children different from the pre-pandemic Kawasaki disease?. *Pediatric Cardiology*, 44(2), 424-432.
- 58.** Aydoğdu, S. A., Ünüvar, T., Levent, E., İnan, G. (2005). Kawasaki hastalığı: İki olgu sunumu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 6(1): 39 – 42.
- 59.** García-Salido, A., de Carlos Vicente, J. C., Belda Hofheinz, S., Balcells Ramírez, J., Slöcker Barrio, M., Leóz Gordillo, et al. (2020). Spanish Pediatric Intensive Care Society working group on SARS-CoV-2 infection. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*, 24(1), 666.
- 60.** Yıldırım, D. İ. (2022). SARS-CoV-2 Enfeksiyonu ile İlişkili Yetişkinlerde Multisistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-A); Literatür İncelemesi. *Selcuk University Medical Journal*, 38(3).
- 61.** Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures, *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Elsevier, 2016, pt. 34, ch. 708, tbl. 708-6, e. 6-11.
- 62.** Wu, Z., McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *jama*, 323(13), 1239-1242.

- 63.** Jones, V. G., Mills, M., Suarez, D., Hogan, C. A., Yeh, D., Segal, J. B., et al. (2020). COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hospital pediatrics*, 10(6), 537-540.
- 64.** Kwak, J. H., Lee, S. Y., Choi, J. W. (2021). Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Clinical and experimental pediatrics*, 64(2), 68.
- 65.** Son, M. B. F., Murray, N., Friedman, K., Young, C. C., Newhams, M. M., Feldstein, L. R., et al. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes. *New England Journal of Medicine*, 385(1), 23-34.
- 66.** Pouletty, M., Borocco, C., Ouldali, N., Caseris, M., Basmaci, R., Lachaume, N., et al. (2020). Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(8), 999-1006.
- 67.** Lam, J. Y., Shimizu, C., Tremoulet, A. H., Bainto, E., Roberts, S. C., Sivilay, N., et al (2022). A machine-learning algorithm for diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease in the USA: a retrospective model development and validation study. *The Lancet Digital Health*, 4(10), e717-e726.
- 68.** Cherqaoui, B., Kone' -Paut, I., Yager, H., Le Bourgeois, F., Piram, M. (2021). Delineating phenotypes of Kawasaki disease and SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome: a French study and literature review. *Rheumatology*, 60, 4530-4537.
- 69.** Klavina, L., Smane, L., Kivite-Urtane, A., Vasilevska, L., Davidsons, Z., Smitins, E., et al. (2023). Comparison of Characteristics and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome in Children. *Medicina*, 59(3), 626.
- 70.** Fernández-Cooke, E., Grasa, C. D., Domínguez-Rodríguez, S., Barrios Tascón, A., Sánchez-Manubens, J., Anton, J., et al. (2021). Prevalence and clinical characteristics of SARS-CoV-2 confirmed and negative Kawasaki disease patients during the pandemic in Spain. *Frontiers in pediatrics*, 8, 881.

- 71.** Bar-Meir, M., Guri, A., Godfrey, M. E., Shack, A. R., Hashkes, P. J., Goldzweig, O., et al. (2021). Characterizing the differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Scientific Reports*, 11, 13840.
- 72.** Lee, P. Y., Day-Lewis, M., Henderson, L. A., Friedman, K. G., Lo, J., Roberts, J. E., et al. (2020). Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of clinical investigation*, 130(11), 5942-5950.
- 73.** Kole, M. T., Yükselmiş, U., Genc, F. A., Çağ, Y., Esen, F. H., Pişmişoğlu, K., .et al. (2022). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19: a single-center experience. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 17(04), 200-208.
- 74.** Mavrogeni, S. I., Kolovou, G., Tsimpiris, V., Kafetzis, D., Tsolas, G., Fotis, L. (2021). The importance of heart and brain imaging in children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Rheumatology international*, 41(6), 1037-1044.