



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAWASAKİ HASTALIĞI TANISIYLA İZLENMİŞ
HASTALARIN MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM
(MIS-C) TANISI ALMIŞ HASTALAR İLE KARŞILAŞTIRARAK
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK,
LABAROTUVAR, PROGNOSTİK VE
EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARLA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ASLINUR SEVİM TİMUR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAWASAKİ HASTALIĞI TANISIYLA İZLENMİŞ
HASTALARIN MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM
(MIS-C) TANISI ALMIŞ HASTALAR İLE KARŞILAŞTIRARAK
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK,
LABAROTUVAR, PROGNOSTİK VE
EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARLA
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ASLINUR SEVİM TİMUR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. BERNA ŞAYLAN ÇEVİK

TEŞEKKÜR

Gösterdiği destek ve ilgisi için değerli tez danışmanım **Prof. Dr. Berna Şaylan Çevik**'e, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Figen Akalın**'a ve her zaman sabırla destek verip yardım etmeye çalışan **Uzm.Dr. Şule Arıcı**'ya,

Bilgi ve tecrübeleriyle bize destek olan Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın**'e,

Çözüm bulmaya çalıştığına hep inandığım, çok şey öğrendiğim saygıdeğer danışman hocam **Prof. Dr. Ahmet Koç** 'a

Pandemiler , yıkıcı depremler ve sürekli değişen sistemlerle geçen asistanlığımda bütün bu süreci katlanır kılan ve “iyi ki” dedirten canım güzel arkadaşlarım **Uzm. Dr. Sezin Bayraktar** , **Uzm. Dr. Hazal Gacemer** ve **Uzm. Dr. Nurgül Topbaşoğlu** 'na

Bana her şey için güç veren, her zaman her koşulda yanımda olduklarını bildiğim ,dünyadaki en değerli kişi gibi hissetmemi sağlayan ve benim mutluluğumu her şeyden çok önemseyen en kıymetli , en değerli hazinelerim **Canım Annem** ve **Canım Babama**

Şu hayatta en büyük şansım olan, her konuda desteğini hissettiğim aklına ,zekasına ,çalışkanlığına , mükemmelliğine ve mesleğine olan saygısına hayran olduğum biricik **Canım Eşim Op.Dr. Barış Timur**'a

Gönülden sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Mart 2023

Dr. Aslınur Sevim Timur

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kawasaki hastalığı çocukluk çağında, en sık 6 ay-5 yaş arasında gözlenen, ateş, döküntü ve kardiyak tutulum ile seyreden bir vaskülitir. COVID-19 pandemisi sonrası Kawasaki hastalığı benzeri klinik ile hastaneye başvuran çocuk hastaların bildirilmesiyle “çocukluk çağının multisistemik inflamatuvar sendromu” tanımlanmıştır. Kawasaki’de olduğu gibi ateş, döküntü ve kardiyak tutulumla seyretilmektedir. Çalışmanın amacı her iki hastalığın tanı anındaki klinik, laboratuvar bulgularını karşılaştırarak, karakteristik özelliklerini belirlemek ve prognoza etki eden faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışma grubu COVID-19 pandemisinden önce Kawasaki tanısı ile takip edilen ve pandemi sürecinde COVID PCR veya COVID antikorlu ile tanısı konan MIS-C hastalarından oluşmaktadır. Çalışmaya 40 MIS-C ve 64 Kawasaki hastası eklendi. Hastaların elektronik kayıt ve hasta dosyalarından, demografik verileri, kan tetkikleri, hastalık bulguları, EKG ve ekokardiyografi verileri kaydedildi.

Bulgular: İki grup kıyaslandığında, demografik veriler açısından hastalar arasında fark saptanmamıştır. MIS-C hastalarında belirgin şekilde yoğun bakım ihtiyacının artmış olduğu görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde MIS-C hastalarında lenfopeni, trombositopeni saptandı. CRP, ferritin gibi akut faz reaktanları anlamlı olarak yüksek bulundu. MIS-C hastalarında gastrointestinal ve solunum sistemi bulguları ön plandayken, Kawasaki hastalarında mukokütanöz semptomlar ön plandadır. Ekokardiyografik verilerde perikardiyal efüzyon ve kapak yetmezliği MIS-C grubunda daha fazlaydı. Diğer ekokardiyografi parametreleri ve EKG bulguları kıyaslandığında her iki hastalıkta da belirgin diastolik disfonksiyon ve artmış ventriküler repolarizasyon dağılımı görülmektedir.

Tartışma ve Sonuçlar: Sonuç olarak, her iki hastalık birbirine çok benzer özellikler taşımasına ve benzer kardiyak tutulumlar göstermesine rağmen hastaların demografik verileri, ön plandaki klinik semptomları açısından farklılıklar gösteren iki hastalıktır. Her iki hastalık da hayatı tehdit edici kardiyak tutulumlar gösterebilmektedir. Erken dönemde teşhis ve tedavi kalıcı hasarların engellenmesinde ciddi önem taşımaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kawasaki hastalığı, PIMS, MIS-C, ekokardiyografi, EKG, COVID-19, koroner anevrizma, ventriküler disfonksiyon

ABSTRACT

Introduction and Aim: Kawasaki disease is a vasculitis in childhood, most commonly observed between the ages of 6 months and 5 years, with fever, rash and cardiac involvement. “Multisystemic inflammatory syndrome of childhood” was defined by the reporting of pediatric patients admitted to the hospital with a Kawasaki disease-like clinic after the COVID-19 pandemic. As in Kawasaki, it progresses with fever, rash and cardiac involvement. The aim of the study is to compare the clinical and laboratory findings at the time of diagnosis of both diseases, to determine the characteristic features and to investigate the factors affecting the prognosis.

Materials and Methods: It is a retrospective study. The study group consists of Kawasaki patients who were followed up before the COVID-19 pandemic and MIS-C patients diagnosed with COVID PCR or COVID antibody during the pandemic process. Forty MIS-C and 64 Kawasaki patients were added to the study. Demographic data, blood tests, disease findings, ECG and echocardiography data were recorded from the electronic records and patient files of the patients.

Results: When the two groups were compared, no difference was found between the patients in terms of demographic data. It was observed that the need for intensive care was significantly increased in MIS-C patients. In laboratory tests, lymphopenia and thrombocytopenia were detected in MIS-C patients. Acute phase reactants such as CRP and ferritin were found to be significantly higher. While gastrointestinal and respiratory system findings are prominent in MIS-C patients, mucocutaneous symptoms are prominent in Kawasaki patients. Pericardial effusion and valve regurgitation were more common in the MIS-C group in echocardiographic data. When other echocardiographic parameters and ECG findings are compared, significant diastolic dysfunction and increased ventricular repolarization distribution are observed in both diseases.

Discussion and Results: In conclusion, although both diseases have very similar characteristics and show similar cardiac involvement, they are two diseases that differ in terms of demographic data and clinical symptoms of the patients. Both diseases can show life-threatening cardiac involvement. Early diagnosis and treatment are of great importance in preventing permanent damage.

KEYWORDS: Kawasaki disease, PIMS, MIS-C, echocardiography, ECG, COVID-19, coronary aneurysm, ventricular dysfunction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TABLolar	v
1- GİRİŞ ve AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kawasaki Hastalığı Nedir?.....	2
2.1.2 Tarihçe	2
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 Etiyoloji.....	4
2.1.5 Patoloji	5
2.1.6 Hastalığın Tanısı	5
2.1.7 Laboratuvar Bulguları	8
2.1.8. Kardiyovasküler Testler ve Bulgular	8
2.1.9 Tedavi.....	11
2.2. MIS-C Sendromu Nedir?	15
2.2.1 Tarihçe	15
2.2.2. Epidemiyoloji.....	16
2.2.3. Etiyoloji ve Patoloji	17
2.2.4. Tanı	18
2.2.5 Kardiyovasküler Sistem Testleri ve Bulguları	20
2.2.6. MIS-C Tedavisi.....	21
2.3. Kawasaki Hastalığı ve MIS-C'nin Karşılaştırılması.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	43
7- KAYNAKLAR.....	45

TABLÖLAR

Tablo 2. 1 Kawasaki Hastalığı Tanı Kriterleri (AHA 2017 (1))	6
Tablo 2. 2 Kawasaki Hastalığının diğer bulguları (1).....	7
Tablo 2. 3 Takip sırasında koroner arter anormalliklerinin risk sınıflandırması	11
Tablo 2. 4- MIS-C için CDC Tanı Kriterleri	18
Tablo 2. 5 MIS-C Multisistem Organ Tutulumları (Soma ve ark (35)).....	19
Tablo 2. 6 Kawasaki ve MIS-C hastalıklarının temel farkları	23
Tablo 4 1 Demografik ve bazı prognostik değişkenlerin karşılaştırılması	26
Tablo 4 2 Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	27
Tablo 4 3 Klinik değişkenlerin PIMS ve Kawasaki hasta gruplarında karşılaştırılması.	30
Tablo 4 4 Ekokardiyografik parametrelerinin hasta grupları arasında karşılaştırılması .	32
Tablo 4 5 Koroner anevrizma ve dilatasyonu olan PIMS ve Kawasaki hastalarında koroner Z skorlarının karşılaştırılması	33
Tablo 4 6 PIMS, Kawasaki hastaları ve kontrol grupları arasında ECO parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.6 1 Tablo 6'daki karşılaştırmalara ait çoklu karşılaştırmalar.	35
Tablo 4 7 PIMS, Kawasaki hastaları ve kontrol grupları arasında ECG parametrelerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.7 1 Tablo 4.7'deki karşılaştırmalara ait çoklu karşılaştırmalar.	36

ŞEKİLLER

Şekil 1- solda ekokardiyografik görüntüde gözüken bir sol ana koroner anevrizması, sağda koroner anjiyografide gösterilmiş LAD anevrizması.....	10
--	----

KISALTMALAR SİMGELER

ALC : Absolüt lenfosit sayısı

ALT: Alanin aminotransferaz

ANC : Absolüt nötrofil sayısı

ARDS: akut respiratuar distres sendromu

AST: Aspartat aminotransferaz

Ao: Aort

Ao vel: Aortik pik velosite

BNP: brain natriuretik peptid,

BCG: Bacillus Calmette-Guarin

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C-reaktif protein

Cx : Sirkumfleks arter

Desc Ao: İnen aorta

DT: Deselasyon zamanı

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı

IL-6: İnterlökin 6

LDH: Laktat dehidrogenaz

NT-pro BNP: N-terminal pro hormon BNP

PICU: Pediatrik yoğun bakım ünitesi

PIMS: Pediatrik İnflamatuar Multisistem Sendromu

INR: İnternational normalized ratio

IVSD: İnterventriküler septum çapı

IVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı

IVIG: İntravenöz immunglobulin

LA: Sol atrium

LAD: Sol anterior desendan arter

LAP: Lenfadenopati

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LMCA: Sol ana koroner arter

MY: Mitral yetmezlik

MIS-C : Multisystem inflammatory syndrome in children

PA vel: Pulmoner arter pik velosite

TY: Triküspit yetmezlik

KF : Kısalma Fraksiyonu

RCA: Sağ ana koroner arter

LVDd: Sol ventrikül end diastolik çap

LVSD: Sol ventrikül end sistolik çap

LVPWDD: Sol ventrikül posterior duvar end diastolik çap

WBC: Lökosit

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH) çocukluk çağında, en sık 6 ay-5 yaş arasında gözlenen sistemik bir vaskülitir. Ateş, döküntü, konjonktivit, oral mukozit, ekstremitte değişiklikleri, servikal lenfadenopati ve vakaların bir kısmında koroner ve diğer arterlerin dilatasyonu veya anevrizması ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen, kendiliğinden sınırlı bir vaskülit olup, tanı koymak için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır (1).

Nisan 2019'da İngiltere'den koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilişkili Kawasaki hastalığı (KH) ve toksik şok sendromu benzeri klinikle başvuran çocukların bildirilmesiyle SARS-CoV-2 pandemisi sırasında akut SARS-CoV-2'den sonra görülen bu durum, "çocukluk çağı multisistemik inflamatuvar sendromu" (*multisystem inflammatory syndrome in childhood*) (MIS-C) olarak adlandırılmış ve dünyanın birçok yerinden vaka serileri bildirilmiştir (2). SARS-CoV-2 sırasında ateş, döküntü, konjonktivit ve kardiyak tutulumun eşlik ettiği tablonun sık görülmesi koronavirüsler ve KH arasında bir ilişki olabileceği fikrini doğurmuştur (3).

Her ne kadar klinik yönden KH'ye benzer bir tablo gelişse de etkilenen yaş grubu, etnik köken ve klinik bulgular, KH'den farklıdır. Bu da MIS-C'de ayırt edici başka bir inflamatuvar patolojik yolun varlığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın amacı her iki hastalığın tanı anındaki klinik laboratuvar bulgularını karşılaştırarak, karakteristik özelliklerini belirlemek ve prognoza etki eden faktörleri araştırmaktır.

1- GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Kawasaki hastalığı, sıklıkla beş yaş altındaki çocuklarda görülen akut febril bir vaskülitir (4). Kawasaki hastalığı sıklıkla koroner arterler başta olmak üzere orta büyüklükte damarları tutan ve çocuklarda edinsel kalp hastalığının en yaygın nedenidir (5). Hastalığın tanısı için belirlenmiş kriterler bulunmakla birlikte temel prensip diğer tanıların dışlanmasıdır. En büyük kısıtlılık bir altın standart testin olmamasıdır (6). En sık görüldüğü ülke Japonya'dır. Dünya genelinde birçok ülkede görülmekte olan bir hastalıktır.

2.1.2 Tarihçe

Kawasaki hastalığı ilk olarak, 1967 yılında Japonya'da pediatrist Dr. Tomisaki Kawasaki tarafından “lenf tutulumu ve parmaklarda spesifik deskuamasyon ile seyreden çocuklarda akut febril mukokütanöz sendrom” olarak tanımlanmıştır (7). Kardiyak sekel ilk olarak 1970 yılında, ani kardiyak ölüm gelişen 10 hastalık otopsi serisinde tanımlanmıştır (8). Japonya dışında ilk vaka 70'li yıllarda Hawai'de tanımlanmış, bugün dünya çapında 60 farklı ülkede raporlanmıştır (8).

2.1.3 Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığının epidemiyolojisi mevsimsel ve coğrafik dağılım açısından farklılıklar gösterebilmektedir (2). En yüksek insidans Japon kökenlilerde görülmektedir. Japonya’da ulusal düzeyde yapılan araştırmalarda 2015 yılı itibariyle 100000 kişide 330.2 oranında, 2016’da 309.0 oranında görüldüğünü göstermektedir (9). Kawasaki hastalığı; Japonya, Güney Kore, Çin, Tayvan gibi Asya ülkelerinde Amerika Birleşik Devletleri veya Avrupa’ya kıyasla 10 ila 30 kat daha fazla görülmektedir (10).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verileri incelendiğinde sayılar Asya ülkelerine göre daha düşük olmakla birlikte, yine de azımsanmayacak oranlardadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre ABD’de beş yaş altı çocuklarda her 100000 kişide 17.5-20.8 oranında hastalık görülmektedir (6).

Avrupa ülkelerinde Kawasaki hastalığının görülme sıklıkları azalmaktadır. Ortalama 5-10/100000 oranında vakalar görülmektedir. Finlandiya, Norveç, İsveç gibi kuzey Avrupa ülkeleri en düşük insidansın saptandığı ülkelerken, İrlanda 100000 çocukta 15.2 ortalama ile en sık görülen ülke konumundadır (6).

Ülkemize geldiğimizde maalesef insidans belirleyen epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmalar daha çok tek merkez vaka serileri şeklindedir. Yayınlanan vaka serilerine örnek vermek gerekirse 2019 yılında Yılmaz ve ark tarafından 120 hastalık bir seri, 2017 yılında Gündüz ve ark tarafından 39 hastalık bir seri, 2009 yılında Özdemir ve ark tarafından 24 hastalık bir seri yayınlanmıştır (11, 12, 13). Bunlara benzer başka seriler de bulunmaktadır. Öte yandan fikir vermesi amacıyla 2007 yılında Türk Pediatrik Vaskülit Grubu adına Özen ve arkadaşlarının 15 merkezin katılımıyla yaptığı bir vaskülit çalışmasında, Kawasaki hastalığı tüm çocukluk çağı vaskülitlerinin %9’unu oluşturmaktadır (14).

2.1.4 Etiyoloji

2.1.4.1 Genetik

Kawasaki hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte neden olduğu düşünülen birçok sebep vardır. Asya popülasyonlarında daha sık görülmesinden yola çıkarak genetik bir yatkınlığın olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığı yatkınlığı olan Asya popülasyonlarında FCGR2A, CASP3, BLK, CD40 gibi tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) olduğu ortaya konmuştur (15). Bu SNP'ler aynı zamanda birçok diğer inflamatuvar hastalıklarda da saptanmıştır (15).

2.1.4.2 Enfeksiyonlar

Kawasaki hastalığı, genetik olarak yatkın olan bireylerde genellikle bir enfeksiyon sonrasında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu düşüncenin temelinde şu üç sebep yatmaktadır. Öncelikle viral enfeksiyon tablosu ve Kawasaki hastalığının başlangıç tablosu birbirine benzemektedir. İkinci olarak viral enfeksiyonlarda olduğu gibi kış ve bahar aylarında hastalık pik yapar. Son olarak, dönemsel Kawasaki epidemilerinin görülmesi bu düşüncüyü güçlendirmektedir (16). Kawasaki hastalığının gelişiminde herhangi bir spesifik bakteri veya süperantijen tespit edilememiş olsa da klinik açıdan toksin aracılı hastalıklara benzer bir patofizyoloji görülmektedir (16). Oluşan proinflamatuvar sitokinler (TNF-a, IL-1, IL-6) hastalığın klinik seyrinde ortaya çıkan ateş, deskuamasyon ve mukozal tutulum gibi durumları açıklamaktadır (17).

2.1.5 Patoloji

Kawasaki hastalığının en ölümcül morbiditesi koroner arter anevrizmaları olsa da tüm orta boyutta arterleri tutarak multipl organ ve doku tutulumu gösterebilir (1). Karaciğer, akciğer, gastrointestinal sistem, meninksler, kalp, pankreas ve lenf nodlarını tutabilir (1). Orenstein ve arkadaşlarının yaptığı bir elektron mikroskobu çalışmasında Kawasaki hastalığının neden olduğu vaskülopatinin üç ayrı patolojik süreç ile olduğu ortaya konmuştur (18). Bunlardan birincisi, ateşin başlamasından sonraki 2 hafta içinde tamamlanan senkronize bir nötrofilik süreçten oluşan nekrotizan arterittir. Kendi kendini sınırlayan bir süreçtir ve arter duvarını adventisya tabakasına doğru aşamalı olarak tahrip ederek anevrizmalara neden olur (18). İkinci süreç, ateşin başlamasından sonraki ilk 2 hafta içinde başlayan, ancak küçük bir hasta grubunda aylar veya yıllar boyunca devam edebilen, makrofajların, lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve eozinofillerin asenkronik infiltrasyonu ile karakterize subakut/kronik bir vaskülitir (18). Üçüncü ve son süreç, yine ilk 2 haftada başlayan ve ilerleyici arteriyel stenoza neden olabilen, aylar ila yıllar boyunca devam eden düz kas hücresi kaynaklı miyofibroblastik bir süreç ile karakterize olan luminal miyofibroblastik proliferasyondur (LMP). LMP sonucunda da subakut veya kronik inflamasyon gelişmektedir (18).

2.1.6 Hastalığın Tanısı

Hastalığın tanısı için belirlenmiş kriterler mevcuttur. 2017 Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) kılavuzlarına göre tanı kriterleri Tablo 1.1'de özetlenmiştir. Olası diğer bulgular Tablo 1.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1 Kawasaki Hastalığı Tanı Kriterleri (AHA 2017 (1))

Klasik KH: En az 5 gün süre ateş + Aşağıdaki 5 klinik durumdan 4'ünün bulunması ≥ 4 temel klinik özelliğin varlığında, özellikle el ve ayaklarda kızarıklık ve şişlik mevcut olduğunda, KH tanısı 4 günlük ateş ile konulabilir. KH bulunan çok sayıda hasta tedavi etmiş klinisyenler 3 günlük ateş ile de tanı koyabilir
1- Eritematöz veya çatlak dudak, çilek dil, ve/veya oral ve faringeal mukozada eritem
2- Eksüdasız bilateral bulbar konjonktival enjeksiyon
3- Döküntü: makülopapüler, yaygın eritroderma veya eritem multiforme benzeri
4-Akut fazda el ve ayaklarda eritem ve ödem ve/veya subakut fazda periungual deskuamasyon
5- Servikal lenfadenopati (≥ 1.5 cm çap), genellikle tek taraflı
Dikkatli bir hikaye, hastalık sırasında ≥ 1 temel klinik özelliğin mevcut olduğunu ancak başvuru anında düzeldiğini ortaya çıkarabilir.
Klasik KH'nin tanı kriterlerinin tamamına uymayan hastalar inkomplet KH olarak değerlendirilir. Koroner arter anormallikleri tespit edilirse, çoğu durumda KH tanısının doğrulandığı kabul edilir.
Laboratuvar testlerinde tipik olarak nötrofil baskınlığı ile normal veya yüksek beyaz kan hücresi sayısı + C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi yüksek akut faz reaktanları görülür. Düşük serum sodyum ve albümin seviyeleri, yüksek serum karaciğer enzimleri ve steril piyüri mevcut olabilir. Ateşin başlamasından sonraki ikinci haftada trombositoz yaygındır.

KH: Kawasaki Hastalığı

Tablo 2. 2 Kawasaki Hastalığının diğer bulguları (1)

Diğer klinik bulgular:
Kardiyovasküler: - Myokardit, perikardit, valvüler regujitasyon, şok - Koroner arter anomalileri - Orta boyutlu nonkoroner arter anevrimaları - Periferel gangren - Aort kök genişliği
Solunum: - Peribronşiyal ve interstisyel infiltrasyon (akciğer grafisinde) - Pulmoner nodül
Musküloskeletal: - Artirt, artralji (sinoviyal sıvıda pleositoz)
Gastrointestinal: - İshal, kusma, karın ağrısı - Hepatit, sarılık - Safra kesisinde hidrops - Pankreatit
Sinir sistemi: - Ekstrem iritabilite - Aseptik menenjit - Fasiyal sinir paralizisi - Sensörinöral işitme kaybı
Genitoüriner: - Üretrit/meatit, hidrosel
Diğer: - Kasıkta deskuamasyon - Retrofaringeal flegmon - Anterior üveit - BCG inokülasyon bölgesinde eritem ve indurasyon

BCG: Bacillus Calmette-Guarin

2.1.7 Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar testleri, Kawasaki açısından nonspesifik olmakla beraber fikir vericidir. Akut faz reaktanları sistemik inflamatuvar yanıtın ne kadar ciddi olduğunu yansıtmaktadır (19). Lee ve arkadaşlarının çalışmalarına göre hastalığın altıncı gününde; beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, CRP en yüksek, albumin ve HDL-kolesterol değeri en düşük seviyededir (19). Transaminazlar hastalığın ilk günlerinde yüksek seyredebilir. Platelet sayıları da hastalığın ilerleyen evrelerinde yükselme trendindedir (19). Hastalığın üçüncü haftasında pik değere ulaşır. Ortalama 700000 civarında seyreder (1). Laboratuvar testlerinin en önemli kullanımı, inkomplet Kawasaki tanısı alanlardadır (19).

2.1.8. Kardiyovasküler Testler ve Bulgular

2.1.8.1 Fizik Muayene

Kardiyovasküler sistem ile ilgili bulgular Kawasaki'nin mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonlarıdır. Tüm kardiyak dokular (perikard, myokard, kapakçıklar) etkilenebilir. Akut dönemde fizik muayenede taşikardi, sistolik üfürümler, gallop ritmi bulunabilir. Yine perikard tutulumuna sekonder olarak perikardiyal sürtünme sesi, tamponad bulguları olabilir. Kapakçık tutulumuna bağlı olarak da yetmezlik üfürümleri saptanabilir (1).

2.1.8.2. Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogram (EKG), Kawasaki hastalığına spesifik olarak bulgu vermemektedir. Ancak her kardiyak hastalıkta olduğu gibi önemli ölçüde fikir verebilir. Kawasaki hastalığının akut fazı sırasında, elektrokardiyografi sinüs nodu ve atriyoventriküler nod fonksiyonel anormallikleri dahil olmak üzere aritmi, uzamış PR aralığı ve spesifik olmayan ST ve T dalgası değişiklikleri veya miyokardiyal/perikardiyal tutulum varsa düşük voltaj gösterebilir (20). Miyokardit veya miyokardiyal iskemi durumlarında nadiren malign ventriküler aritmiler görülebilmektedir (1). EKG verilerindeki depolarizasyon ve repolarizasyon parametreleri de olası myokardit, aritmi ve ventriküler repolarizasyon yayılımında artışı gösterebilmektedir. Özellikle Tp-Te mesafesi, Tp-Te/QT oranı ve PR mesafesinde uzama bu açılardan önemlidir (21).

2.1.8.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi görüntüleme tetkikleri içinde birincil yöntemdir. Noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması bunun en önemli sebebidir. Ayrıca koroner arterlerin proksimal kesimlerindeki anormallikleri başarıyla saptama konusunda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (22).

Eksiksiz bir ekokardiyografik değerlendirme, ventriküler fonksiyonlar ve özellikle sol ventrikül duvar hareketlerinin karakteri, olası kapak yetersizlikleri (özellikle mitral ve aort) ve herhangi bir perikardiyal efüzyonun subjektif kantifikasyonunu ve hemodinamik etkisini içerir (23). Sol ventrikül end diastolik ve end sistolik çapları, izovolümik relaksasyon zamanı, mitral e ve a dalgaları gibi ölçümler kullanılarak ventriküler fonksiyon değerlendirilmektedir (21).

Koroner arter lümen çapları, dallanma noktalarından kaçınarak tüm segmentlerde iç kenardan iç kenara olacak şekilde ölçülmelidir. Anevrizmalar tüm boyutlarda ölçülmeli ve anevrizmanın boyutu, şekli, sayısı ve yeri kaydedilmelidir. Ayrıca herhangi bir intraluminal trombüs ve akış bozukluğunun varlığı da

kaydedilmelidir. Bir daldaki seri halindeki çoklu anevrizmalar için, araya giren herhangi bir segmentin çapı not edilmelidir (23). Resim 2.1’de hem anjiyografik olarak hem de ekokardiyografide gelişmiş olan koroner anevrizma görülmektedir.



Şekil 1- solda ekokardiyografik görüntüde gözüken bir sol ana koroner anevrizması, sağda koroner anjiyografide gösterilmiş LAD anevrizması

(Prof. Dr. Ayhan Çevik arşivinden)

2.1.8.3.1. Ekokardiyografik Risk Derecelendirmesi

Ekokardiyografi, vücut yüzey alanına göre ayarlanmış Z skorlarına dönüştürülen koroner arter lümen boyutlarını değerlendirmek için kullanılan birincil yöntemdir. Derecelendirme Tablo 1.3’te özetlenmiştir.

Tablo 2. 3 Takip sırasında koroner arter anormalliklerinin risk sınıflandırması

1- Herhangi bir zamanda koroner tutulum yok (Z skoru her zaman < 2)
2- Sadece genişleme (Z skoru 2 ila < 2.5)
3- Küçük anevrizma (Z skoru ≥ 2.5 ila < 5) 3.1 Mevcut veya kalıcı 3.2 Yalnızca dilatasyona veya normal lümen boyutuna gerilemiş
4- Orta boy anevrizma (Z skoru ≥ 5 ila < 10 ve mutlak boyut < 8 mm) 4.1 Mevcut veya kalıcı 4.2 Küçük anevrizmaya gerilemiş 4.3 Yalnızca dilatasyona veya normal lümen boyutuna gerilemiş
5- Büyük ve dev anevrizma (Z skoru ≥ 10 veya mutlak boyut ≥ 8 mm) 5.1 Mevcut veya kalıcı 5.2 Orta boy anevrizmaya gerileme 5.3 Küçük anevrizmaya gerileme 5.4 Yalnızca dilatasyona veya normal lümen boyutuna gerileme

2.1.9 Tedavi

2.1.9.1. Akut hastalığın tedavisi

2.1.9.1.1 Intravenöz İmmünglobulin (IVIG)

IVIG bir çok immün yetmezlik ve otoimmün hastalıkta kullanılan saflaştırılmış bir plazma proteindir (24). Kawasaki hastalığında IVIG kullanılması temel amacı inflamasyon yanıtını kontrol altında tutmaktır (24).

IVIG'in tam etki mekanizması bilinmese de konuyla ilgili teoriler mevcuttur. IVIG'nin etki mekanizmasına ilişkin teoriler şunlardır:

- Neonatal Fc reseptörlerinin (FcRn) rekabetçi bağlanması yoluyla otoantikörlerin klirensinin artması
- Makrofajlar üzerinde inhibitör Fc reseptörü FcγRIIB'nin aktivasyonu

- Vasküler endotelyuma inflamatuvar hücre göçü için önemli olan adezyon moleküllerinin blokajı. (25)

Hastalar, asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte genellikle 10 ila 12 saat arasında verilen tek doz infüzyon olarak 2 g/kg IVIG ile tedavi edilmelidir (26).

2.1.9.1.2 Asetilsalisilik Asit (ASA)

ASA uzun yıllardır Kawasaki hastalığının tedavisi için kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda anti-inflamatuvar yanıt, düşük dozlarda da antiplatelet aktivitesi mevcuttur. Hastalığın akut fazında her 6 saate bir ASA dozu verilmeli ve önerilen günlük doz 80-100mg/kg/gün olacak şekilde olmalıdır. Japonya’da bu doz 30-50mg/kg/gün olacak şekilde uygulanmaktadır ve yapılan çalışmalar farklı dozların istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığını da göstermiştir (1).

ASA kullanımının pediatrik popülasyondaki en büyük riski Reye sendromu gelişme riskidir. Genelde influenza veya varicella enfeksiyonu geçiren çocuklarda Kawasaki’ye bağlı uzun dönem ASA kullananlarda görülmektedir (27).

AHA’nın Kawasaki hastalığı için IVIG ve ASA kullanımıyla ilgili önerileri de şu şekildedir (1):

- Kawasaki hastalığı kriterlerine eksiksiz sahip hastalar ve inkomplet Kawasaki için algoritma kriterlerini karşılayan hastalar, hastalık başlangıcından itibaren 10 gün içinde (ancak teşhisten sonra mümkün olan en kısa sürede) yüksek doz IVIG (tek intravenöz infüzyon olarak 2 g/kg verilir) ile tedavi edilmelidir (Sınıf I; Kanıt Düzeyi A).
- Hastalığın 10. gününden sonra başvuran (örneğin tanının daha önce atlandığı hastalar) çocuklara, başka bir açıklaması olmaksızın devam eden ateşi veya CRP ve sedimantasyon hızı (CRP>3.0 mg/dL) yükselmesiyle kendini gösteren sistemik inflamasyon ile birlikte koroner arter anormallikleri varsa IVIG uygulamak mantıklıdır. (Sınıf IIa; Kanıt Düzeyi B).
- Orta doz (30–50 mg/kg/gün) ila yüksek doz (80–100 mg/kg/gün) ASA, koroner arter anevrizmasını azalttığına dair kanıt olmamasına rağmen, hasta ateşsiz olana kadar kullanımı uygundur (Sınıf IIa; Kanıt Düzeyi C).

- IVIG genellikle ateş, inflamatuvar belirteçlerde belirgin yükselme veya koroner arter anormallikleri yokluğunda, hastalığın onuncu gününden sonra hastalara uygulanmamalıdır. (Sınıf III; Kanıt Düzeyi C).

2.1.9.1.3 Ek Tedaviler

IVIG öncesi dönemde kortikosteroidler Kawasaki için yaygın olarak kullanılsa da günümüzde yerini IVIG tedavisi almıştır (28). Yapılan çalışmalar steroid kullanımının bir zararı olmasa da ek bir yarar sağlamadığını ortaya koymuştur (1).

Japonya’da yapılan ilk çalışmalarda akut Kawasaki hastalarının plazmalarında proinflamatuvar sitokin TNF- α ’nın yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermiştir (29). Bu doğrultuda bir TNF- α antikoru olan infliximabın kullanımı gündeme gelmiştir. Infliximab aynı zamanda pediatrik vakalarda kullanım onayı alan ilk TNF- α inhibitörüdür (1).

Etanercept, kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Genellikle IVIG’le birlikte verilerek etkinliği arttırmak amacıyla kullanılmaktadır (1).

2.1.9.1.2 IVIG Direnci

Kawasaki’li hastaların yaklaşık %10-20’sinde IVIG tedavisinin bitiminden en az 36 saat sonra tekrarlayan veya kalıcı ateş gelişir. Bu durum IVIG direnci olarak adlandırılır. IVIG’in etki mekanizması bile henüz tam anlamıyla bilinemediği için direnç mekanizması da tam olarak bilinmemektedir. Fc gama reseptörlerinin, IVIG’e hem yanıtta hem de dirençte rol oynadığı düşünülmektedir (1).

IVIG direncinde birçok uzman IVIG 2 g/kg ile tekrar tedaviyi önermektedir. IVIG’nin varsayılan doz-yanıt etkisi, bu yaklaşımın teorik temelini oluşturur (30). Yine IVIG direncinde ilk başta belirttiğimiz kortikosteroidler ve infliximabın yeri vardır (1).

Inflamasyonu yüksek olan, ikinci doz IVIG, steroid veya infliximaba yanıtı olmayan hastalarda inflamasyonu kontrol altında tutmak için ek tedaviler uygulanabilir. Siklosporin, anakinra (IL-1 reseptör antagonisti), plasma değişimi, siklofosfomid gibi sitotoksik ajanlar tedavide kullanılmaktadır (1).

2.1.9.1.3 Tedaviler

Kawasaki hastalığı kardiyovasküler sistemi ciddi şekilde etkilediği için olası bir kardiyovasküler kollapsı engellemek tedavinin en önemli basamaklarından biridir. Kawasaki kalbi değişik boyutlarda etkileyebilmektedir. Hayatı tehdit eden durumların başında kardiyak şok öne çıkmaktadır. Kawasaki hastalığına özel olarak bu duruma Kawasaki hastalığı şok sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Bu durumlarda inotropik ajanların kullanımı hayat kurtarıcıdır. Çoğunlukla düşük doz tekli tedavi işe yaramaktadır (31). Tedavi sonrası hemodinamik stabilite sağlanmasına karşın hafif derecede diyastolik disfonksiyon kalıcı olabilir (32).

Koroner arterlerde dilatasyon ve anevrizma gelişimi aynı zamanda koroner tromboz ve miyokardiyal iskemi için ciddi bir risktir. AHA bu hastalarda herhangi bir koroner değişim görülmesi bile rutin olarak düşük doz ASA (3-5 mg/kg/gün) önermektedir (Sınıf I, Kanıt düzeyi C). Koroner genişleme çok kısa sürede olanlara veya maksimum Z skoru 10 ve üzerinde olan hastalara ASA tedavisinin yanında düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) veya varfarin (INR 2-3 arasında olacak şekilde) ile antikoagülasyon tedavisine başlanması önerilmektedir (Sınıf IIa, Kanıt düzeyi B). Dev anevrizmaları olan (8mm ve üzeri boyut, 10 ve üzeri Z skoru) ve yakın zamanda koroner tromboz geçiren hastalarda üçlü tedavi önerilmektedir; ASA, ikinci bir antiplatelet ilaç ve LMWH/varfarin (sınıf IIb, Kanıt düzeyi C). Bu hastalarda ibuprofen ve diğer siklooksijenaz yolağını bloke eden ilaçlar ise önerilmemektedir (Sınıf III) (1).

Koroner arter oklüzyonu olan hastalarda ise trombolitik tedavi veya yeterince büyük bir hasta ise kateterizasyon ile stentleme önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt düzeyi C). Trombolitik ajanlar düşük ASA ve heparin ile birlikte kanama açısından hastalar yakın takip edilerek verilmelidir (sınıf I, Kanıt düzeyi C). Ciddi trombüs yükü olan

hastalarda da daha düşük doz trombositik ile abciximab kombinasyonu düşünülebilir (1).

2.1.9.2. Uzun Dönem Tedavi

Uzun dönem tedavi ateş periyodundan 4-6 hafta sonra verilen tedavidir. Bu tedavilerin primer amacı myokardiyal iskemi ve trombozu engellemektir. Bu doğrultuda ihtiyaca göre β -blokerler, ACE inhibitörleri ve statinler kullanılabilir. Tromboza yönelik ise ASA ve anevrizma boyutlarına göre antikoagülasyon önerilmektedir (1).

2.2. MIS-C Sendromu Nedir?

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children- MIS-C) 2020 yılının başında koronavirüs pandemisi (COVID-19) ile tanımlanan ateş, inflamasyon, gastrointestinal bulgular ve multisistemik tutulum ile seyreden bir hastalıktır (33). En kritik bulgusu inotrop desteği gerektiren kardiyak tutulumdur (34). Bu sendrom ilk olarak pediatrik inflamatuvar multisistem sendromu (PIMS) ismiyle tanımlanmış olsa da günümüzdeki yaygın kullanımı MIS-C şeklindedir.

2.2.1 Tarihçe

MIS-C, Kawasaki gibi uzun bir tarihe sahip değildir. Çin’de başlayan COVID-19 pandemisinin pediatrik yaş grubunda görülmesi sonucunda ortaya çıkan ve tanımlanan bir sendromdur. 2020 yılının başlarında COVID-19’un Avrupa kıtasına

yayılması ise birlikte görülmeye başlamıştır. İlk görüşler COVID-19'un pediatrik popülasyonda daha ılımlı bir hastalık süreci seyrettiği yönünde olsa da, hastalıktan belli bir süre sonra oluşan inflamatuvar yanıtı sekonder çok daha ağır bir tablonun ortaya çıktığı farkedilmiştir (35). Takip eden süreçte İspanya, İngiltere, Fransa ve İtalya'dan hastalıkla ilgili bildirimler yapılmaya başlanmıştır (34, 36, 37, 38, 39).

2.2.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalar sonucunda MIS-C hastalığının Kawasaki'nin aksine 5 yaş üstü çocuklarda daha sık olduğu görülmüştür. Hastalığın ortaya çıkış yaşı ortalama 8 yaş ve üzeri çocuklardadır (35). Köken olarak Afrika veya Afrika-Karayip kökenli hastalarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir (34, 37).

Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yürütülen bir çalışmada MIS-C'nin Hispanik kökenlilerde %41, Afrika (non-Hispanik) kökenlilerde %33, beyaz ırkta ise %13 oranında görüldüğünü ortaya koymuştur (40). Bu dağılımın sebebinin COVID-19'un azınlık popülasyonları daha çok etkilediğinden mi yoksa genetik bir altyapı sebebiyle mi olduğu mu tam olarak ortaya konamamıştır (35).

Asya topluluklarını incelediğimizde ise MIS-C'nin çok nadiren görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (41). Öte yandan önceki bölümlerde de belirtildiği üzere Kawasaki hastalığı en sık bu popülasyonda görülmektedir. Buradan yola çıkarak Shulman çalışmasında Kawasaki ve MIS-C'nin aslen aynı hastalık olmadığı yorumunu da yapmaktadır (41).

MIS-C ile ilgili çalışmalar bu sendromda erkek predominansı olduğunu göstermektedir (40, 42). Yine aynı şekilde MIS-C'ye bağlı hastane yatışlarının da erkeklerde daha sık olduğu görülmektedir (43).

CDC'nin yaptığı çalışmada MIS-C'li hastaların üçte ikisinde altta yatan herhangi bir tıbbi durum saptanamadı. Öte yandan obezite (hastaların %26'sında) genel olarak en sık bildirilen komorbiditeydi (40). Kaushik ve arkadaşları kendi serilerinde hastaların %45'inde eşlik eden komorbid bir durum (astım %15, alerjik rinit %9, obezite %6, kardiyak hastalık %6 vb) olduğunu ortaya koymuştur (42).

2.2.3. Etiyoloji ve Patoloji

MIS-C'nin akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğrudan etkileri ve devam eden viral replikasyon, enfeksiyon sonrası immün disregulasyon veya bunların bazı kombinasyonları nedeniyle gelişip gelişmediği açık değildir (35).

Yaygın viral replikasyon hipotezi, COVID-19'lu yetişkinlerde ve kalp yetmezliğinden ölen MIS-C'li çocuklarda yapılan organ doku biyopsi örneklerinde hem SARS-CoV-2 RNA'sının hem de viral partiküllerin saptanmasıyla desteklenmektedir (44). Öte yandan buna karşılık MIS-C'li çocukların çoğu, antiviral ilaç olmaksızın immünomodülatör ilaçlar ve anti-inflamatuvar tedavilere iyi yanıt vermektedir. Bu da öncelikle uygun olmayan bağışıklık sistemi aktivasyonunun aracılık ettiği bir patogenezi savunur (35).

Laboratuvar bulgularına bakıldığında, tanı anında MIS-C'deki SARS-CoV-2'ye özgü antikor yanıtı, IgM'den ziyade IgG yanıtı daha fazla olduğundan, sendromun primer enfeksiyondan sonraki geç bir aşamada geliştiğini göstermektedir. Ayrıca MIS-C'li hastalar, şiddetli COVID-19 hastalarına göre daha düşük nazofaringeal viral yüke sahiptir (45, 46). Yine vakaların pandemi dalgasının pik döneminden 4-6 hafta sonrasında görülmeye başlaması da bu durumu destekler (35).

Konuyla ilgili yapılan bazı immün tiplendirme çalışmaları da mevcuttur. Weisberg ve arkadaşları MIS-C hastalarında spike proteinine karşı yüksek IgG yanıtı mevcutken, nükleokapsid proteinine karşı yanıt olmadığını göstermiştir. Öte yandan COVID-19 çalışmaları her iki proteine karşı da IgG yanıtı olduğunu göstermektedir (47).

Carter ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada MIS-C hastalığının değişik dönemlerinde immün fenotipleme yapılmıştır. MIS-C, yetişkinlerde olduğu gibi yüksek sitokin ve lenfopeni gibi bazı akut COVID-19 hastalığının özelliklerini barındırsa da MIS-C hastalarında daha yüksek nötrofil sayıları ve T hücresi tükenmesinin kanıtı olan saf olmayan CD4 T hücrelerinde artış saptanmıştır (45).

2.2.4. Tanı

MIS-C için CDC'nin önerdiği tanı kriterleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

MIS-C'nin multisistem organ tutulumları Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2. 4- MIS-C için CDC Tanı Kriterleri

<21 yaşında, ateş ^a , a) laboratuvar ^b inflamasyon kanıtı ve b) hastaneye yatış gerektiren klinik olarak şiddetli hastalık kanıtı ile başvuran, multisistem (>2) organ tutulumu olan bir birey; VE
Hastanın klinik durumuna uygun başka makul bir tanısı olmayan; VE
RT-PCR, seroloji veya antijen testi ile mevcut veya yakın tarihli SARS-CoV-2 enfeksiyonu için pozitif; veya semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde şüpheli veya doğrulanmış bir COVID-19 vakasına maruz kalma.

^a 24 saat boyunca >38.0°C ateş veya 24 saatten fazla süren subjektif ateş

^b bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir: yükselmiş C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, prokalsitonin, d-dimer, ferritin, laktik asit dehidrojenaz veya interlökin 6, yüksek nötrofiller, azalmış lenfositler ve düşük albümin

Tablo 2. 5 MIS-C Multisistem Organ Tutulumları (Soma ve ark (35))

Gastrointestinal - Karın ağrısı - Bulantı/kusma - İshal	Nörolojik - Baş ağrısı - Bilinç bouzkluğu/konfüzyon
Kardiyovasküler - Şok - Hipotansiyon - Konjestif kalp yetmezliği - Miyokardit - Koroner arterde genişleme/anevrizma - Perikardiyal efüzyon - Kapak disfonksiyonu - Troponin yüksekliği - BNP veya NT-pro BNP yüksekliği	Solunum sistemi Üst solunum yolu: - Boğaz ağrısı - Konjesyon Alt solunum yolu: - Öksürük - Nefes darlığı - Göğüs ağrısı/sıkışması - Pnömoni - Plevral efüzyon - ARDS
Dermatolojik - Döküntü - Mukokütanöz lezyonlar - Konjunktival enjeksiyon - Periorbital ödem - El ve ayaklarda şişlik	Nörolojik - Baş ağrısı - Bilinç bouzkluğu/konfüzyon
Hematolojik - D-dimer yüksekliği - Trombositopeni - Lenfopeni Renal - Akut böbrek hasarı	Sistemik inflamasyon - Yorgunluk - güçsüzlük - Lenfadenopati - Kas ağrısı - CRP, ESR, fibrinojen, procalcitonin, LDH, IL-6 yüksekliği - Albumin düşüklüğü
ARDS: akut respiratuar distres sendromu, BNP: brain natriuretik peptid, CRP: C-reaktif protein, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6: İnterlökin 6, LDH: Laktat dehidrogenaz, NT-pro BNP: N-terminal pro hormon BNP	

2.2.5 Kardiyovasküler Sistem Testleri ve Bulguları

MIS-C’de kardiyak tutulum yaklaşık %70 civarı hastada görülmektedir ve bu hastalarda kardiyak tutulum Kawasaki’den daha sık görülmektedir (48). Kardiyak tutulum birçok farklı şekilde gözükabilmektedir. İletim anomalileri, ventriküler disfonksiyon, koroner arter anevrizmaları bunlara birkaç örnektir (49).

Hastalarda MIS-C’den şüphelenildiği anda kardiyak bir değerlendirme yapmak gereklidir. Kardiyak muayene sonrası yapılacak testler troponin, BNP, EKG ve transtorasik ekokardiyografiyi içermelidir. İhtiyaç halinde kardiyak MR ve BT de düşünülebilir (49).

2.2.5.1 Elektrokardiyogram

EKG, MIS-C hastalarında araştırmanın önemli bir kısmıdır. Aritmiler ve iletim anomalileri sık rastlanan bulgulardır. EKG’de rastlanan en sık bulgular, düşük voltajlı QRS ve T dalga anomalileridir (50). Tüm EKG aralıklarında uzama görülmekle birlikte, uzamalar içinde en sık görülen PR aralığı uzamasıdır. Bunun dışında birinci, ikinci veya üçüncü derece bloklar da daha nadir olmakla beraber görülebilmektedir (50).

2.2.5.2. Ekokardiyografi

MIS-C’nin kardiyak tutulum araştırmasında bir diğer önemli araç transtorasik ekokardiyografidir. Ventrikül fonksiyonların incelenmesi, kapak yetmezliklerinin saptanması, koroner arter anevrizmalarının saptanması açısından klinik öneme sahiptir.

MIS-C hastalarında ventrikül disfonksiyonları sık olarak görülebilmektedir. Görülme sıklığı %33-50 arasındadır (49). Ekokardiyografide sistolik ve/veya diastolik disfonksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır (51). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş yine ekokardiyografi ile saptanabilen önemli bir bulgudur (51).

Koroner arterlerdeki dilatasyon veya anevrizmalar yine ekokardiyografi ile saptanması mümkün olan lezyonlardır. Ancak ekokardiyografinin sübjektif olması, koroner anevrizma tanısında ekoyu standart tanı metodu olmaktan uzaklaştırmaktadır (2).

2.2.6. MIS-C Tedavisi

MIS-C multisistemik bir sendrom olduğu için multidisipliner bir yaklaşımla bu hastaları tedavi etmek daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Tedavi sırasında pediatrik kardiyoloji, romatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve hematolojinin bulunduğu multidisipliner bir yaklaşım ön planda düşünülmelidir (35).

Tedavinin öncelikli amacı şok gibi hayatı tehdit eden durumları engellemek, sonra da uzun süreçte sekel bırakacak (koroner anevrizma, myokardiyal fibrosis, ileti anomalileri gibi) durumları engellemektir (35).

Bu hastalık altın standart teste sahip bir hastalık değildir. Diğer olasılıklar dışlanarak tanı konmaktadır. Komplet veya inkomplet Kawasaki kriterlerine uyan hastalarda tedavi algoritması görece daha kolaydır. Standard Kawasaki tedavisi ön plandadır. Bu hastalarda IVIG ve aspirin başlanmalı, inflamasyon uzun süreli ise tedaviye glukokortikoidler ve immün modülatör ilaçlar eklenebilir (52).

Kawasaki hastalığı kriterlerine uymayan ve MIS-C tanısı alan hastalarda tedavi hastalığın şiddetine göre farklılık gösterebilmektedir. Bir çalışmaya göre hafif şiddette, hayatı tehdit eden semptomları olmayan hastalar için, destek tedavileri ve monitörizasyon ile yakın takibin yeterli olduğu gösterilmiştir (53).

Daha şiddetli hastalığı olan hastalar için standart resüsitasyon protokolleri izlenmelidir. Şiddetli çoklu sistem tutulumu olanlar, özellikle şokta olan hastalar için, bakteriyel enfeksiyonlar dışlanana kadar hızla ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Yaşamı tehdit eden belirtiler gösteren hastalar için tam bir

tanısal değerlendirme yapılmadan immünomodülatör tedaviler gerekebilir. Hastanın klinik durumu el veriyorsa, IVIG uygulamasından önce serolojik çalışmalar gönderilmelidir (35).

Amerikan Romatoloji Okulu'nun 2022 yılının başında yayınladığı son güncellemelere göre MIS-C hastalarında immunomodülatör tedavide basamaklı bir algoritma izlenmesi önerilmektedir. İlk aşamada 2g/kg IVIG ve beraberinde düşük doz 1-2mg/kg/gün dozda metilprednizolon önerilmektedir. Bu tedavi dozlarına rağmen hastalık persistan bir seyir halindeyse; 10-30mg/kg/gün metilprednizolon veya yüksek doz anakinra veya 5-10 mg/kg infliximab önerilmektedir (54).

Bunların dışında IVIG ve diğer tedavilere refrakter vakalarda Il-6 inhibitörü tocilizumab ve COVID-19 geçirip iyileşmiş hastalardan alınan konvalesen plazma tedavileri de denenmiştir, ancak algoritmalarda net bir yeri bulunmamaktadır (35).

COVID-19 sonrası yetişkin hastalarda tromboembolik olaylar görülmüştür. Benzer durumlar MIS-C sırasında pediatrik hasta grubunda da görülmekle beraber, nadir bir komplikasyondur. Koroner arter z-skoru >10.0 olan hastalarda enoksaparin veya varfarin ile antikoagülasyon önerilmektedir. Ayrıca apikal sol ventrikül trombüsü geliştirme tehlikesi nedeniyle ciddi sol ventrikül disfonksiyonu (Ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %35) olan hastalarda da yine antikoagülan tedavi düşünülmelidir (35).

Son olarak, koronavirüse yönelik kullanılan antiviral tedavilerin MIS-C tedavisindeki yeri şüphelidir. Çoğunlukla enfeksiyondan belli bir süre sonra ortaya çıkan bir durum olduğu için antiviral tedavinin etkinliği konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Çoğunlukla hastaların PCR testleri bu dönemde negatiftir. Pozitif olan küçük bir grup hasta mevcuttur. Bu grupta antiviral (remdesivir) tedavi kullanılabilir (35).

2.3. Kawasaki Hastalığı ve MIS-C'nin Karşılaştırılması

Kawasaki hastalığı ve MIS-C'nin klinik olarak birçok benzerliği bulunmaktadır. En temel benzerlikler her iki hastalığın da ateş, konjunktivit, döküntüler, ekstremitelerde ödem, mukokütanöz bulgular ve lenfadenopatilerle gidiyor

olmasıdır. Yine tıpkı Kawasaki gibi MIS-C’de orta boy arterleri (özellikle koroner) tutmakta ve bu damarlarda genişleme ve anevrizmalara neden olmaktadır (35, 55).

Hasta grupları arasında en temel farklar demografik farklılıklardır. Kawasaki’de hastaların 5 yaşın altında olmaları kılavuzlara giren en önemli özellik iken (1), MIS-C daha büyük yaş gruplarında görülmektedir. Amerikan Pediatri Derneği’ne göre MIS-C tanı kriterleri 21 yaş altındaki bireyleri kapsamaktadır (56). Yine coğrafi dağılım ciddi farklılıklar göstermektedir. Kawasaki hastaları ilk tanımlandığı ülke olan Japonya başta olmak üzere Asya kıtasında diğer ülkelere göre çok daha yaygın seyretmekteyken, MIS-C Asya popülasyonunu çok nadir olarak etkilemektedir (35).

Klinik olarak incelendiğinde MIS-C hastaları ağırlıklı olarak gastrointestinal semptomlarla hastaneye başvurmaktadırlar. Öte yandan koroner arter tutulumları tedavi edilmemiş Kawasaki ile benzer seyrirde gitmektedir. MIS-C’deki koroner tutulumun en büyük farkı, Kawasaki’ye oranla genelde bu patolojilerin geçici olmaya daha yatkın olmalarıdır (33, 35, 39, 40).

İnflamatuvar açıdan bu iki hastalık kıyaslandığında, Kawasaki hastalığının bir enfeksiyonu takip eden otoantikorlar kaynaklı olduğu düşünülmektedir (57). Vücuttaki inflamatuvar yanıt ve buna bağlı koroner arter tutulumundan IL-1 ve IL-17 sorumludur (52, 58). MIS-C’de ise inflamatuvar yanıt oluşumunda IL-6, IL-8, IFN- γ ön plandadır (39). IL-17 ise Kawasaki’ye oranla düşük seviyelerdedir (58). Yine MIS-C’de lökopeni, lenfopeni ve BNP, NT-pro BNP yükseklikleri sıkça görülen bulgulardır (35).

Tüm bu bulgular göz önüne alındığında, klinik açıdan benzerlikler bulunmasına rağmen Kawasaki hastalığı ve MIS-C farklı iki hastalık olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 2. 6 Kawasaki ve MIS-C hastalıklarının temel farkları

	Kawasaki	MIS-C
Yaş	Genellikle beş yaş altı	21 yaşa kadar görülebilmekte
Demografik dağılım	Asya ve özellikle Japonya	Asya’da daha nadir
Ön plandaki klinik bulgular	mukokütanöz bulgular	Gastrointestinal semptomlar
Sorumlu antikorlar	IL-1, IL-17	IL-6, IL-8, IFN- γ

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma grubu COVID-19 pandemisinden önce Kawasaki tanısı ile takip edilen ve pandemi sürecinde COVID PCR veya COVID antikoru ile tanısı konan MIS-C hastalarından oluşmaktadır. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kawasaki ve MIS-C tanıları almış olan 1 ay ila 18 yaş arasındaki pediatrik vakalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın yürütülmesi için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.2022.798 sayılı protokol koduyla onay alınmıştır.

Araştırmamızda retrospektif olarak hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları taranmıştır. Ocak 2012 ve Aralık 2022 yılları arasındaki hastalar taranarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, COVID-19 pandemisi öncesi Kawasaki tanısı alan hastalar ve COVID-19 pandemisi sırasında COVID PCR veya COVID antikoru ile tanısı konmuş MIS-C hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Kawasaki ve MIS-C tanı kriterlerine uymayan hastalar ve retrospektif olarak bilgilerine ulaşılamayan veya takibi olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Yukarıdaki şartları sağlayan Kawasaki hastalığı tanılı 64 hasta ve MIS-C tanılı hasta 66 saptandı. Olası bir yanlılık olmaması açısından gruplar yaş ortalamalarına göre eşitlendi. Çalışmaya 40 MIS-C ve 64 Kawasaki hastası eklendi. Yine yaş grupları diğer iki grupla eşitlenmiş 20 sağlıklı bireyden oluşan bir kontrol grubu oluşturularak, ekokardiyografi ve EKG verilerinin kıyaslanmasında kullanıldı. Hastaların elektronik kayıt ve hasta dosyalarından, demografik verileri, kan tetkikleri, hastalık bulguları, EKG ve ekokardiyografi verileri kaydedildi.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup COVID-19 pandemisi öncesi tanı alan Kawasaki hastalarından oluşmaktayken, ikinci grup COVID-19 pandemisi sırasında tanı alan MIS-C hastalarından oluşmaktadır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama $\pm$ standart sapma* veya *medyan, minimum ve maksimum* olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; *Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov* ve *Anderson-Darling* testleri ile kontrol edildi. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda *Pearson Ki-Kare*, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise *Fisher's Exact Test* kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton test* kullanıldı.

Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda *Independent Samples T-Test*, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U test* kullanıldı.

Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda *One-Way ANOVA* testi, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Kruskall Wallis H* testi kullanıldı. Parametrik olan testlerde çoklu karşılaştırmalar *Games-Howell* veya *Tukey* testi; parametrik olmayan testlerde ise gruplar arasındaki farklılıklar *Dwass-Steel-Critchlow-Fligner* testi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler *Jamovi (Version 2.3.5)* ve *JASP (Version 0.17.1.0)* programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

KH, PIMS ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0.310). KH ve PIMS grupları arasında cinsiyet, kilo, boy, taburculuk ve mortalite oranları bakımından anlamlı fark saptanmadı (her biri için p>0.05). Yoğun bakım yatış oranları açısından ise PIMS grubunda KH grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranlar gözlemlendi (p=0.007) (Tablo 4.1).

Tablo 4 1 Demografik ve bazı prognostik değişkenlerin karşılaştırılması

	Grup			p-değeri
	PIMS (n=40)	Kawasaki (n=64)	Kontrol (20)	
Yaş †	4,7 ± 2,3	4,1 ± 2,5	4,1 ± 0,2	0,310**
Cinsiyet ‡				
Erkek	19 (47,5)	43 (67,2)	—	0,066***
Kadın	21 (52,5)	21 (32,8)	—	
Kilo (kg) §	23,0 [10,0, 79,0]	23,0 [8,0, 95,0]	—	0,590*
Boy (cm) †	125,5 ± 16,4	130,4 ± 19,8	—	0,618**
Kanıt yöntemi ‡			—	
Antikor	23 (57,5)	—	—	—
PCR	17 (42,5)	—	—	
PICU, var ‡	7 (17,5)	1 (1,6)	—	0,007***
Taburcu, evet ‡	39 (97,5)	64 (100,0)	—	0,371***
Mortalite ‡			—	
Sağ	39 (97,5)	64 (100,0)	—	0,378***
Ex	1 (2,5)	0 (0,0)	—	

‡: n (%), †: Ortalama ± Standart Sapma, §: Ortanca [Minimum-maksimum]

*. Mann-Whitney U test.

**. Independent Samples T-Test.

***. Pearson Chi-Square test/Fisher's Exact test/Fisher Freeman Halton test

PICU: pediatrik yoğun bakım ünitesi, PIMS: Pediatrik İnflamatuvar Multisistem Sendromu

KH ve PIMS grupları arasında laktat, sodyum, kalsiyum, magnezyum, kreatinin, sedimentasyon, nötrofil sayısı, hemoglobin, hematokrit, troponin T, CK-MB, fibrinojen, kolesterol, LDL, arasında anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

Potasyum, albümin, CRP, monosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, ferritin, INR, D-Dimer, trigliserit düzeyleri PIMS grubunda Kawasaki grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek saptandı (her biri için $p<0.05$). Fosfor, AST, ALT, WBC, lenfosit sayısı, lenfosit/nötrofil oranı ve platelet değerleri ise Kawasaki grubunda PIMS grubuna göre anlamlı biçimde yüksek saptandı (her biri için $p<0.05$) (tablo 4.2).

Tablo 4 2 Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup		p-değeri
	PIMS (n=40)	Kawasaki (n=64)	
Laktat (mmol/L) §	2,3 [1,1 – 7,0]	2,0 [1,0 – 5,4]	0,103*
Sodyum (mEq/dl) †	133,2 ± 3,9	133,2 ± 4,5	0,963**
Potasyum (mEq/dl) §	4,0 [2,1 – 6,7]	3,3 [2,4 – 5,0]	<0,001*
Kalsiyum (mg/dl) §	8,7 [4,3 – 12,2]	8,7 [7,3 – 9,7]	0,926*
Fosfor (mg/dl) §	3,0 [0,5 – 7,5]	4,0 [2,3 – 4,8]	0,002*
Magnezyum (mg/dl) §	2,0 [1,5 – 3,3]	2,0 [1,5 – 2,7]	0,604*
Kreatinin (mg/dl) §	0,3 [0,2 – 1,2]	0,3 [0,2 – 0,5]	0,052*
Albumin (g/dl) §	3,7 [2,0 – 5,0]	3,0 [1,8 – 4,8]	0,006*
AST (U/L) §	27,0 [9,0 – 351,0]	35,0 [15,0 – 314,0]	0,026*
ALT (U/L) §	18,0 [5,0 – 123,0]	29,0 [6,0 – 298,0]	0,001*
CRP (mg/L) §	167,0 [27,0 – 899,0]	66,5 [2,0 – 289,0]	<0,001*
Sedim (mm/saat) §	36,0 [3,0 – 140,0]	60,0 [8,0 – 130,0]	0,071*
Prokalsitonin (ug/L) §	2,0 [0,1 – 100,0]	–	–
WBC (x10 ³ /µL) §	11500,0	12900,0	0,034*
Nötrofil sayısı (x10 ³ /µL) §	8800,0	6900,0	0,456*
Lenfosit sayısı (x10 ³ /µL) §	1200,0	3700,0	<0,001*
Monosit sayısı (x10 ³ /µL) §	500,0 [10,0 – 2400,0]	300,0 [100,0 – 1200,0]	0,004*
Nötrofil /Lenfosit oranı §	6,7 [0,1 – 185,4]	1,7 [0,4 – 13,8]	<0,001*
Lenfosit/Nötrofil oranı §	0,2 [0,0 – 12,0]	0,6 [0,1 – 2,4]	<0,001*
Hemoglobin (g/dl) §	10,4 [5,9 – 12,9]	10,0 [8,9 – 13,8]	0,889*
Hematokrit §	31,0 [20,0 – 40,3]	31,0 [28,0 – 34,0]	0,485*
Platelet (x10 ³ /µL) §	223000,0 [16000,0 – 546000,0]	478000,0 [45000,0 – 4760000,0]	<0,001*
İnterlökin (pg/ml) §	134,0 [13,0 – 4790,0]	–	–
Troponin T (ng/L) §	5,6 [3,0 – 201,0]	5,0 [1,0 – 21,0]	0,329*
NT-proBNP (ng/L) §	558,5 [14,0 – 35000,0]	–	–
Ferritin (µg/L) §	217,0 [31,0 – 15000,0]	75,0 [30,0 – 1200,0]	<0,001*
Kreatin Kinaz (U/L) §	97,0 [9,0 – 24840,0]	–	–
Ck-Mb (µg/L) §	1,8 [0,1 – 301,0]	16,5 [16,5 – 16,5]	0,259*
INR §	1,2 [0,4 – 1,9]	1,1 [0,9 – 1,3]	<0,001*
Fibrinojen (mg/dl) §	500,0 [260,0 – 939,0]	600,0 [600,0 – 600,0]	0,648*
D-Dimer (mg/L) §	3,1 [0,6 – 20,0]	0,1 [0,1 – 0,4]	<0,001*
Kolesterol (mg/dl) §	143,0 [88,0 – 420,0]	161,0 [108,0 – 238,0]	0,674*
LDL (mg/dl) §	89,0 [27,0 – 400,0]	96,0 [49,0 – 183,0]	0,906*
Trigliserit (mg/dl) §	130,0 [55,0 – 680,0]	65,0 [31,0 – 193,0]	0,003*

†: Ortalama ± Standart Sapma, §: Ortanca [Minimum-maksimum] *. Mann-Whitney U test.**. Independent Samples T-Test.
 ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, CRP: C- reaktif protein, INR: international normalized ratio, LDL: düşükyoğunluklu lipoprotein, NT pro BNP: N-terminal pro hormone brain natriuretic peptide, PIMS: Pediatrik İnflamatuvar Multisistem Sendromu, WBC: Lökosit

Ateş, ateş süresi değerleri, döküntü sıklığı, IVIG kullanım sıklığı, aspirin kullanım sıklığı, ekstremiteler/el-ayak taban değişikliği/deskuamasyon sıklığı, döküntü sıklığı (2), servikal LAP sıklığı, hepatomegali sıklığı ve konjunktivit sıklığı Kawasaki hastalarında PIMS hastalarına göre anlamlı biçimde daha yüksek saptandı (her biri için $p<0.001$).

Karın ağrısı sıklığı, baş ağrısı sıklığı, boğaz ağrısı sıklığı, BT'de Akciğer Tutulumun/Dinleme Muayenesinde Patolojik Ses gözlenmesi sıklığı, tedavide IVIG+steroid kullanım sıklığı, enoksaparin ve aspirin+enoksaparin kullanım sıklığı ise PIMS hastalarında Kawasaki hastalarına göre anlamlı biçimde daha yüksek saptandı (her biri için $p<0.001$).

ECMO kullanımı açısından Kawasaki ve PIMS hastaları arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0.389$) (tablo 4.3).

Tablo 4 3 Klinik değişkenlerin PIMS ve Kawasaki hasta gruplarında karşılaştırılması

	Grup		p-değeri
	PIMS (n=40)	Kawasaki (n=64)	
Ateş §	38,0 [37,0 – 40,0]	39,0 [38,0 – 40,0]	<0,001*
Ateş (kaç gün) §	4,0 [3,0 – 7,0]	5,0 [4,0 – 15,0]	<0,001*
Döküntü, var ‡	14 (37,8)	60 (93,8)	<0,001*
Karın Ağrısı, var ‡	29 (82,9)	6 (9,4)	<0,001*
Baş Ağrısı, var ‡	8 (22,2)	0 (0,0)	<0,001*
Boğaz Ağrısı, var ‡	11 (28,9)	0 (0,0)	<0,001*
Ekstremitte/El-Ayak Taban Değişikliği/Deskuamasyon, var ‡	7 (20,0)	50 (80,6)	<0,001*
Servikal LAP var ‡	4 (11,8)	48 (75,0)	<0,001*
Hepatomegali, var ‡	11 (34,4)	48 (75,0)	<0,001*
Konjonktivit, var ‡	3 (9,4)	50 (78,1)	<0,001*
BT'de akciğer tutulumun/ dinleme muaynesinde Patolojik ses, var ‡	25 (65,8)	0 (0,0)	<0,001*
Tedavi ‡			
IVIG	12 (32,4)	63 (98,4)	<0,001*
Steroid	1 (2,7)	0 (0,0)	
IVIG+Steroid	24 (64,9)	1 (1,6)	
Antikoagülan-Antienflamatuvar ‡			
Aspirin	2 (6,1)	64 (100,0)	<0,001*
Enoksaparin	10 (30,3)	0 (0,0)	
Aspirin+enoksaparin	21 (63,6)	0 (0,0)	
EKMO, Evet ‡	1 (2,5)	0 (0,0)	0,389**

‡: n (%), §: Ortanca [Minimum-maksimum]

*. Mann-Whitney U test.

**, Pearson Chi-Square test/Fisher's Exact test/Fisher Freeman Halton test

BT: bilgisayarlı tomografi, EKMO: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, IVIG: intravasküler immünglobulin, LAP: lenfadenopati, PIMS: Pediatrik İnflamatuvar Multisistem Sendromu

Ekokardiyografik parametreler dikkate alındığında LA, AO vel, PA vel, Desc AO değerleri ve koroner dilatasyon varlığı ve lokasyonları, koroner anevrizma varlığı bakımından PIMS ve Kawasaki hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (her biri için $p<0.05$). Kawasaki hastalarında Ao değerleri PIMS hastalarında göre anlamlı biçimde daha yüksekti. PIMS hastalarında Kawasaki grubuna göre ventrikül disfonksiyonu görülme sıklığı, MY görülme sıklığı, TY görülme sıklığı ve efüzyon varlığı anlamlı biçimde daha yüksekti (her biri için $p<0.05$) (tablo 4.4).



Tablo 4 .4 Ekokardiyografik parametrelerinin hasta grupları arasında karşılaştırılması

	Grup		
	PIMS (n=40)	Kawasaki (n=64)	p-değeri
LA (mm) §	2,4 [1,7 – 3,2]	2,3 [1,1 – 3,5]	0,804*
Ao (mm) §	1,8 [1,3 – 2,5]	2,0 [1,1 – 8,1]	0,001*
AO vel §	1,3 [0,8 – 1,9]	1,3 [1,0 – 1,8]	0,185*
PA vel §	1,2 [0,9 – 1,8]	1,2 [0,9 – 1,7]	0,713*
Desc AO (mm) §	1,4 [0,8 – 2,0]	1,5 [1,0 – 1,8]	0,313*
Ventrikül disfonksiyonu ‡			
Yok	31 (79,5)	63 (98,4)	0,001**
Var	7 (17,9)	1 (1,6)	
Trombüs	1 (2,6)	0 (0,0)	
MY, var ‡	18 (50,0)	11 (21,2)	0,004**
TY, Var ‡	7 (18,9)	0 (0,0)	0,001**
Efüzyon, var ‡	18 (50,0)	5 (7,8)	<0,001**
Koroner Dilatasyon ‡			
Yok	29 (72,5)	46 (71,9)	0,733**
LAD	3 (7,5)	5 (7,8)	
RCA	2 (5,0)	4 (6,3)	
LMCA	2 (5,0)	8 (12,5)	
Çoklu damar	4 (10,0)	1 (1,6)	
Koroner Anevrizma ‡			
Yok	37 (92,5)	60 (96,8)	0,372**

‡: n (%), §: Ortanca [Minimum-maksimum]

*. Mann-Whitney U test. **. Pearson Chi-Square test/Fisher's Exact test/Fisher

Freeman Halton test

Ao: aort, AO vel: Aortik pik velosite, Desc Ao: inen aort, LA: sol atrium, LAD: sol anterior desendan arter, LMCA:sol ana koroner arter, MY: mitral yetmezlik, PA vel: pulmoner arter pik velosite, TY: triküspit yetmezlik

Kawasaki hastalarında PIMS hastalarına göre LMCA skorları anlamlı biçimde daha yüksek saptandı($p=0.004$). LMCA Z skoru, LAD, LAD Z skoru, RCA ve RCA Z skoru bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p<0.05$) (tablo 4.5).

Tablo 4 .5 Koroner anevrizma ve dilatasyonu olan PIMS ve Kawasaki hastalarında koroner Z skorlarının karşılaştırılması

	Grup		p-değeri
	PIMS (n=40)	Kawasaki (n=64)	
LMCA §	2,1 [1,4 – 4,1]	2,9 [2,1 – 4,6]	0,004
z Skoru LMCA §	1,7 [-2,2 – 4,2]	1,3 [-2,0 – 4,2]	0,540
LAD §	1,9 [1,3 – 5,1]	2,0 [1,7 – 4,1]	0,126
Z skoru LAD §	1,3 [-0,4 – 10,3]	1,9 [0,8 – 4,1]	0,520
RCA §	2,0 [1,1 – 3,7]	2,0 [1,4 – 3,8]	0,435
Z skoru RCA §	0,8 [-0,7 – 5,4]	0,4 [-0,6 – 2,4]	0,795
Cx§	1,5 [1,0 - 2,2]	1,5 [1,2 – 3,0]	0,230
Z skoru Cx§	-0,1 [-1,3 – 1,6]	0,0 [-0,4 – 0,0]	0,864

§: Ortanca [Minimum-maksimum]

Mann-Whitney U test.

Cx: sirkümfleks arter, LAD: sol anterior desendan arter, LMCA: sol ana koroner arter, RCA: sağ ana koroner arter

IVSD değerleri Kawasaki hastalarında PIMS hastaları ve kontrol grubundan anlamlı biçimde daha yüksekken ($0,7 \pm 0,1$; $0,6 \pm 0,1$; $0,6 \pm 0,0$ sırasıyla $p < 0,05$), PIMS ve kontrol grubunda ise benzerdi (Kawasaki > PIMS = kontrol). LVDd değerleri Kawasaki ve PIMS grupları arasında benzerken, kontrol grubunda her iki hasta grubundan da anlamlı biçimde daha düşüktü ($3,4 \pm 0,7$; $3,7 \pm 0,7$; $p<0.05$) (Kawasaki = PIMS > kontrol). LVPWd değerleri Kawasaki hastalarında PIMS ve kontrol grubundaki katılımcılara göre anlamlı biçimde daha yüksekken (her biri için $p<0.05$), PIMS ve kontrol grubu arasında benzerdi (Kawasaki > PIMS = kontrol). KF % ve Mitral E değerleri PIMS ve Kawasaki gruplarında benzerken, her iki hasta

grubunda elde edilen değerler kontrol grubundan anlamlı biçimde daha yüksekti (her biri için $p<0.05$) (PIMS = Kawasaki > kontrol). Son olarak IVRT değerleri Kawasaki ve kontrol hastalarında benzerken, PIMS hastalarında Kawasaki hastaları ve kontrollere göre anlamlı biçimde daha yüksekti (her biri için $p<0.05$) (Kawasaki = kontrol > PIMS). LVSD, EF % ve mitral a değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$) (tablo 4.6 ve 4.6.1).

Tablo 4 .6 PIMS, Kawasaki hastaları ve kontrol grupları arasında ECO parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup			p-değeri
	PIMS (n=40)	Kawasaki (n=64)	Kontrol (20)	
IVSD (mm) †	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,0	<0,001*
LVDd (mm) †	3,4 ± 0,7	3,7 ± 0,7	3,0 ± 0,1	<0,001*
LVSD (mm) §	2,0 [1,4 – 3,5]	2,3 [0,4 – 3,7]	2,0 [1,8 – 2,6]	0,857*
LVPWd (mm) §	0,5 [0,4 – 0,8]	0,7 [0,3 – 0,9]	0,6 [0,4 – 0,7]	<0,001*
KF % §	36,0 [16,0 – 48,0]	35,5 [30,0 – 46,0]	30,0 [28,0 – 33,0]	<0,001*
EF % §	66,0 [34,0 – 80,0]	67,0 [60,0 – 78,0]	68,0 [60,0 – 70,0]	0,802*
Mitral E (m/s) §	1,0 [0,7 – 1,4]	1,0 [0,8 – 1,8]	0,7 [0,6 – 0,8]	<0,001*
Mitral A (m/s) §	0,7 [0,3 – 1,0]	0,6 [0,4 – 1,5]	0,6 [0,5 – 0,7]	0,778*
DT (m/sn) †	96,7 ± 32,7	135,0 ± 31,8	85,8 ± 6,4	<0,001*
IVRT (m/sn) §	56,0 [27,0 – 88,0]	70,0 [34,0 – 120,0]	67,5 [56,0 – 77,8]	<0,001*

†: Ortalama ± Standart Sapma, §: Ortanca [Minimum-maksimum]

*. Kruskal Wallis test.

**. One-Way ANOVA.

EF: ejeksiyon fraksiyonu, DT: deselasyon zamanı, IVSD: interventriküler septum çapı, IVRT: isovolumik relaksasyon zamanı, KF: kasılma fraksiyonu, LVDd: sol ventrikül end diastolik çap, LVSD: sol ventrikül end sistolik çap, LVPWd: sol ventrikül posterior duvar end diastolik çap

Tablo 4.6 .1 Tablo 6'daki karşılaştırmalara ait çoklu karşılaştırmalar.

		IVSD	LVDd	DT	LVPWDd	KF %	Mitral E	IVRT (m/sn)
		p-değeri	p-değeri	p-değeri	p-değeri	p-değeri	p-değeri	p-değeri
PIMS	- Kawasaki	0,021	0,319	<0,001	<0,001	0,999	0,809	0,001
PIMS	- Kontrol	0,057	0,021	0,381	0,089	<0,001	<0,001	0,005
Kawasaki	- Kontrol	<0,001	<0,001	<0,001	0,047	<0,001	<0,001	0,684

EF: ejeksiyon fraksiyonu, DT: deselasyon zamanı, IVSD: interventriküler septum çapı, IVRT: isovolümik relaksasyon zamanı, KF: kısalma fraksiyonu, LVDd: sol ventrikül end diastolik çap, LVSD: sol ventrikül end sistolik çap, LVPWDd: sol ventrikül posterior duvar end diastolik çap

TP/TE, PR ve TPTE/QTC değerleri PIMS ve Kawasaki hastaları arasında benzerken, her iki hasta grubunda da kontrollerden anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır (her biri için $p<0.05$) (PIMS = Kawasaki > kontrol). PIMS hastalarında QTC ve TP/QT değerleri hem Kawasaki hem de kontrol gruplarına göre anlamlı biçimde daha yüksekti (her biri için $p<0.05$). Kawasaki hastalarında elde edilen QTC ve TP/QT değerleri ise kontrol grubundan anlamlı biçimde daha düşüktü (her biri için $p<0.05$) (PIMS > Kawasaki > kontrol). Kawasaki hastalarında QT değeri PIMS hastalarından elde edilen QT sürelerinden anlamlı biçimde daha yüksekti ($p=0.040$) (tablo 4.7 ve 4.7.1).

Tablo 4 .7 PIMS, Kawasaki hastaları ve kontrol grupları arasında ECG parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup			p- değeri
	PIMS (n=40)	Kawasaki (n=64)	Kontrol (20)	
TP/TE §	82,0 [70,0 – 92,1]	78,7 [69,0 – 92,0]	63,0 [56,0 – 68,0]	<0,001 *
PR §	120,0 [100,0 – 142,0]	120,0 [64,0 – 170,0]	68,0 [62,0 – 80,0]	<0,001 *
QT †	315,8 ± 39,0	337,9 ± 44,6	–	0,040* *
QTC §	428,0 [360,0 – 450,0]	400,0 [350,0 – 445,0]	390,0 [370,0 – 410,0]	<0,001 *
TP/QT §	0,3 [0,2 – 0,3] (63,61)	0,2 [0,2 – 0,3] (50,52)	0,2 [0,1 – 0,2] (10,9)	<0,001 *
TPTE/QT C §	0,2 [0,2 – 0,2] (49,87)	0,2 [0,2 – 0,2] (55,94)	0,2 [0,1 – 0,2] (12,58)	<0,001 *

†: Ortalama ± Standart Sapma, §: Ortanca [Minimum-maksimum]

*. Kruskal Wallis test.

**. Independent Samples T-Test.

Tablo 4.7 .1 Tablo 4.7’deki karşılaştırmalara ait çoklu karşılaştırmalar.

		TP/TE	PR	QTC	TP/QT	TPTE/QTC
PIMS	- Kawasaki	0,465	0,279	0,016	0,031	0,458
PIMS	- Kontrol	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Kawasaki	- Kontrol	<0,001	<0,001	0,036	<0,001	<0,001

5. TARTIŞMA

PIMS ve KH, farklı olarak adlandırılan iki hastalık olmasına rağmen klinik olarak benzerlikler göstermesinden dolayı son dönemlerin ilgi çekici konularındandır. Dolayısıyla bu konu araştırmaya, karşılaştırmaya ve de tartışmaya açık bir konudur.

İki hastalığı birbiriyle kıyasladığımızda göze çarpan en belirgin farklardan biri yaştır (59). PIMS, her yaş grubunda görülebilen bir hastalık olduğu için genellikle yaş ortalamaları daha yüksek olarak saptanmaktadır. Öte yandan Kawasaki genellikle 6 ay ila 5 yaş arasında görülen bir hastalık olarak ön plana çıkmaktadır (4). PIMS hastaları için değişik çalışmalara göre değişik yaş ortalamaları görülebilmektedir. Hoste ve ark çalışmasında yaş ortalaması sekiz iken, Whittaker ve ark çalışmasında dokuz olarak bulunmuştur (53, 60). Bizim çalışmamızda her iki yaş grubu açısından bir fark görülmemektedir (PIMS 4.7 yaş, Kawasaki 4.1 yaş). Bunun temel sebebi çalışmamızda iki grup arasında kıyaslama yaparken herhangi bir yan tutma olmaması için aykırı değerlerde yaşa sahip olan hastaların çalışma dışında bırakılmasındandır. Yine benzer şekilde hastalar arasında demografik verilerde (boy, cinsiyet, kilo) fark görülmemektedir.

Literatürde yapılan çalışmalar göstermektedir ki PIMS yoğun bakım yatışlarını ciddi oranda arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre COVID-19 sebebiyle pediatrik grupta pediatrik yoğun bakım ünitesi (PICU) yatışı %4 civarındayken, PIMS hastalarında bu oran %43.8'e kadar çıkmaktadır (61). Kawasaki hastalığında yoğun bakım ihtiyacı belirgin olarak daha azdır. Robinson ve ark yaptığı bir çalışmaya göre, Kawasaki hastalığında daha ileri yaşlarda yakalananlarda genellikle yoğun bakım ihtiyacı olduğu ortaya konmuştur (62). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde PIMS hastalarında yoğun bakım ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmektedir. Literatürde %40'ların üstünde yoğun bakım yatışı bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda oran 17% civarında kalmış olmasının muhtemel sebebi, pandemi döneminde pediatri kliniklerinin kazandığı tecrübe, erken dönemde mortaliteyi etkileyen çalışmaların yapılmış olması, ve klinik pratikte bu çalışmaların doğrultusunda hareket etmiş olmamızdır. Öte yandan aynı şekilde Kawasaki hastalığına yakalanan

hastaların da yaşlarının beş yaş altında olması PICU yatış ihtiyacının Kawasaki grubunda az olmasının temel nedeni olarak gösterilebilir. Yine Kawasaki hastalığında literatürde PICU ihtiyacı ortalama %2 civarındadır (62). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde %1.6 civarında bulunmuştur.

İki hastalığı laboratuvar bulguları açısından incelediğimizde de belirgin farklılıklar olduğunu görmekteyiz. PIMS hastalığının en belirgin tam kan sayımı bulgusu, lenfopeninin eşlik ettiği lökositoz ve trombositopenidir (63). Bizim çalışmamızda da her iki grubu kıyasladığımızda lenfosit sayısı PIMS grubunda belirgin olarak düşük saptanmıştır. Yine trombosit sayıları da kıyaslandığında PIMS grubunda platelet sayısı belirgin olarak düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca Kawasaki hastalığında akut ve subakut fazlarda PIMS'in aksine trombositoz görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık olarak yarısında trombositoz görülebilmektedir (64). Bu da iki grup arasındaki farkı açıklayabilir. Bizim de verilerimiz literatürle paralellik göstermektedir.

Her iki hastalık da multisistemik tutulum gösteren enflamatuvar bir sürece sahip oldukları için, akut faz reaktanlarında da değişikliğe neden olmaktadır. Akut faz reaktanlarından CRP her iki hastalıkta yükselse de çalışmalar PIMS'de anlamlı olarak daha fazla yükseldiğini ortaya koymuştur (65). Bizim çalışmamızdaki bulgular da literatüre paraleldir. Bir başka akut faz reaktanı olan ferritin de PIMS hastalığında tipik olarak yüksek seyretmektedir. Bu farkların temel sebebinin PIMS'de COVID-19'da görülen sitokin fırtınasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (59). Bizim de bulgularımız CRP ve ferritin oranlarının PIMS grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir.

İki grup arasında laboratuvar testleri arasındaki en belirgin farklardan biri de D-Dimer yüksekliğidir. PIMS hastalarının %90'da D-Dimer yüksekliği olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (66). Yine CRP ve ferritin ile benzer şekilde D-Dimer da bir akut faz reaktanı olarak görev yaptığı için yine enflamatuvar yanıtın çok daha yüksek olduğu PIMS hastalığında D-dimer seviyelerinin yükselmesi beklenebilecek sonuçlardır. Yine COVID-19 sonrası görülebilen dissemine intravasküler koagülasyon da D-Dimer artışından sorumlu olabilmektedir (67). Çalışmamızda da PIMS grubunda D-Dimer anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Trigliserit yüksekliği PIMS hastalarında sıkça görülen bir durumdur ve kötü prognoz belirteçlerindendir. Yapılan değişik çalışmalara göre trigliserit yüksekliği ile

seyreden hastalarda PICU ihtiyacı ve akut böbrek hasarı daha fazla görülmektedir (68, 69). PIMS hastalığında görülen sitokin fırtınası ve enflamatuvar duruma sekonder makrofaj aktivasyonu bu yüksekliğin sebebi olabilir. Enflamasyonla seyreden birçok hastalık durumunda makrofaj aktivasyonu ile birlikte trigliserit seviyelerinde yükselme görülebilmektedir (70, 71). Bizim çalışmamızda da iki grup kıyaslandığında PIMS hastalarında trigliserit seviyesi anlamlı olarak yüksek seyretmektedir.

Her iki hastalığı semptomları açısından kıyasladığımızda, birçok benzerlik ve farklılık görülmektedir. Ateş, her iki hastalık için de önemli bir semptomdur. Çalışmalara bakıldığında 38°C üzeri ateşin görüldüğü belirtilmektedir. Genellikle Kawasaki hastalığında ateş daha uzun süre sebat etmektedir (59). Beklendiği gibi bizim kohortumuzda da Kawasaki grubunda ateş hem derece olarak daha yüksek görülmekte, hem de PIMS grubuna kıyasla daha uzun sürmektedir.

Ciltte döküntüler, deskuamasyon, oral mukozada veya dudakta eritem, konjoktivit ve servikal lenfadenopati; Kawasaki hastalığının tanı kriterleri arasında bulunmaktadır (1). Klasik Kawasaki tanısı almak için bir hastanın 5 gün ve üzerinde ateş ile bu beş bulgudan en az dördünün bulunması gerekmektedir (1, 8). Tüm bu bulgular PIMS hastalarında da görülebilmekle beraber, bu bulgular Kawasaki hastalığında %60-96 arasında görülebilmektedir (72). Bundan dolayı çalışmamızda iki grup arasında sonuçlar incelendiğinde döküntü, konjoktivit varlığı, servikal lenfadenopati, el ve ayaklarda deskuamasyon bulunmasının Kawasaki lehine daha fazla görülmesi hastalığın seyrinde doğal bir süreçtir.

Bunlar dışında serozit bulguları, nörolojik bulgular ve gastrointestinal bulgular her iki hastalıkta da görülebilmektedir ancak mukokütanöz bulgulara oranla çok daha düşük oranlarda görülmektedirler (73). Literatürde bu grup semptomların hangi hastalık grubunda daha sık olduğuyla ilgili pek bilgi bulunmamaktadır. Bizim hasta popülasyonumuzda baş ağrısı, boğaz ağrısı gibi semptomlar PIMS hastalarında daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Gastrointestinal semptomlar incelendiğinde, yine her iki hastalıkta da bulantı, karın ağrısı, kusma gibi müphem semptomlar görülebilmektedir. Öte yandan bu semptomların PIMS grubunda daha sık görüldüğü literatürde bulunmaktadır (48). Bunun temel sebebi olarak da PIMS hastalarında gastrointestinal sistemde artmış viral yük olduğu düşünülmektedir. PIMS hastalarında gastrointestinal semptomlar, kardiyak semptomlardan sonra en sık ikinci görülen semptom grubunu

oluşturmaktadır (48). Bizim çalışmamızda da karın ağrısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde PIMS grubunda daha fazla görülmüştür. Sadece hepatomegali literatürden farklı olarak Kawasaki hastalarında daha sık görülmüştür.

Pulmoner semptomlar iki grup arasında en belirgin farkın olduğu grup olarak değerlendirilebilir. Kawasaki hastalarında neredeyse hiçbir zaman akciğer tutulumu görülmez. Öte yandan PIMS hastaları için respiratuar sistem tutulumu çok sık görülebilen semptomlardır. Özellikle SARS-CoV2 virüsünün en sık yaptığı enfeksiyonlardan olan pnömoni sebebiyle, yoğun bakım yatışı gerektirecek ve invaziv ventilasyon ihtiyacı doğuracak kadar ciddi semptomlar verebilmektedir (73). Bizim hastala grubumuzda da PIMS hastalarının %65'inde tomografide akciğer tutulumu olan veya fizik muayene ile akciğer semptomları saptanmıştır. Öte yandan Kawasaki hastalarının hiçbirisinde respiratuar bir semptoma rastlanmamıştır.

Tedavi algoritmaları incelendiğinde Kawasaki hastalığının uzun yıllardır biliniyor olmasından dolayı, daha net bir tedavi algoritması vardır diyebiliriz. PIMS özellikle son yıllarda COVID-19 pandemisi ile karşımıza çıkan bir tablo olduğu için tedavi algoritmaları tam anlamıyla net değildir. Kawasaki hastalığının primer tedavisi yüksek doz aspirin ve IVIG'tir (1). Öte yandan PIMS ise lokal hastane protokollerine göre tedavi edilmektedir. Steroidler ve IVIG, enflamasyonun çok yoğun olduğu durumlarda veya organ yetmezliklerinde daha sık kullanılmaktadır (73). Bizim çalışmamızda da iki grubun tedavileri kıyaslandığında, Kawasaki grubunun neredeyse tamamının IVIG aldığı görülmektedir. PIMS hastaları büyük oranda IVIG ve steroid kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. Yine antikoagülan ve antitrombotik tedaviler kıyaslandığında da Kawasaki grubunun tamamının aspirin tedavisi aldığı görülürken PIMS'te aspirin, enoksaparin veya kombine tedavilerin tercih edildiği görülmektedir. Grupların tedavileri arasındaki istatistiksel farkların PIMS tedavisinin net olmaması ve hastanın semptomatolojisine göre değişiklik göstermesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Kardiyovasküler sistem açısından değerlendirildiğinde, Kawasaki hastalığı gelişmiş ülkelerde edinsel kalp hastalıklarının birinci sebebidir (74). Kardiyak olarak Kawasaki düzgün tedavi edilmezse oluşacak en sık komplikasyon, koroner anevrizma gelişimidir. Tedavide IVIG kullanımının temel prensibi de budur. Olası immün komplekslerin oluşmasını engelleyerek koroner anevrizma gelişimini engellemektir (73). PIMS hastalığında belirgin olarak ventrikül disfonksiyonu ön plandadır.

Kawasaki hastalarında ventrikül fonksiyonları genel olarak korunmuştur. Genellikle hafif ve geri dönüşlüdür. Yine koroner anevrizma, kapak disfonksiyonu ve perikardiyal efüzyon görülebilmektedir (75). Bizim hasta grubunda da PIMS hastalarında ventrikül disfonksiyonu yaklaşık hastaların %18'inde görülürken, Kawasaki hastalarında bu oran %1,6'dır. Mitral ve triküspit kapak yetmezlikleri de belirgin olarak PIMS hastalarında daha sık görülmektedir. Koroner dilatasyon veya anevrizma hastaların çok büyük bir kısmında saptanmamıştır. Bunun muhtemel sebebi hastaların erken dönemde hastaneye başvurup, tedavilerinin tamamlanmış olmasından dolayıdır. İki grup arasında koroner dilatasyon ve anevrizma açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır.

Brain natirüretik peptid (BNP) ve troponin değerleri kardiyak tutulum sebebiyle her iki hastalıkta yükselebilmektedir. Genellikle PIMS hastalarında daha belirgin yükseklikler görülmektedir. Ağır PIMS vakalarında ciddi hipotansiyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) ihtiyacı da olabilmektedir (73). Bizim çalışmamızda yalnızca bir hastada EKMO ihtiyacı olmuştur.

Kawasaki hastalığının tanısı için ekokardiyografi önemli ancak kullanımı limitli testlerden bir tanesidir. Koroner arter anevrizma varlığı, özellikle damarların proksimal kısımlarının incelenmesi açısından önemlidir (1). Koroner arterler, aort kökü, perikardiyal efüzyon varlığı, kapak fonksiyonları ve ventrikül fonksiyonlarının incelenmesi açısından ekokardiyografik incelemeler önem taşımaktadır (23). Sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuyla kıyaslandığında sol ventrikül end diastolik çap, interventriküler septum çapı, mitral E dalgası, deselerasyon zamanı ve izovolümik relaksasyon zamanları anlamlı sonuç vermiştir. Sol ventrikül end diastolik çap ve interventriküler septum çapı artmış olup diastolik disfonksiyon açısından anlamlı sonuçlar göstermektedir. Bu farklılıkların özellikle Kawasaki grubunda daha belirgin olduğu görülmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Hem PIMS grubu hem de Kawasaki grubu kontrol grubuyla ayrı ayrı kıyaslandığında da end diastolik çap, mitral e dalgası ve KF fonksiyonlarının belirgin olarak etkilenmiş olduğu görülmektedir. Koroner anevrizmalar açısından incelendiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Sadece LMCA Kawasaki grubunda daha geniş bulunmuş olmasına rağmen z skorları kıyaslandığında da bir fark görülemedi.

Elektrokardiyografik çalışmalar da her iki hastalık için önemlidir. Kardiyak aritmiler, nodal disfonksiyon, ST ve T dalgası değişiklikleri, düşük voltaj

görülebilmektedir. Yine QT değışiklikleri ile ventriküler repolarizasyon fazında anomaliler ortaya konabilir ve sol ventrikül dilatasyonu bulguları saptanabilmektedir (1). EKG'deki depolarizasyon ve repolarizasyon parametreleri incelendiğinde, çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında tüm parametrelerin uzamış olduğu görölmektedir. PR aralında uzama myokardit veya subklinik myokardit lehine yorumlanmaktadır. Yine artmış Tp-Te mesafesi ve Tp-Te/QT oranı artmış ventriküler repolarizasyon dağılımını göstermektedir (21). Yine Tp-Te mesafesindeki artış, artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (76). Bu oranlardaki artış ayrıca olası bir aritminin de erken bulguları olarak yorumlanabilir (21). Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PR mesafesi, QTc, Tp-Te mesafesi ve Tp-Te/QTc değerleri COVID-19 hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla her iki grupta da TP/TE, PR mesafesi, QT mesafesi, TP/QT ve TPTE/QTc oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta gruplarında belirgin aritmisi olan hastamız bulunmamaktadır, bunun da olası sebebi hastaların erken dönem tanılarının konarak tedavilerinin başlaması olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Kawasaki ve PIMS hastalıkları, patofizyolojileri farklı olsa da birbirine çok benzer hastalıklardır. Dolayısıyla tanıda her iki hastalığın birbirinden ayrılması ciddi anlamda zorluk yaratmaktadır. Aralarındaki en belirgin fark PIMS hastalığının COVID-19 sonrası daha sık olarak karşımıza çıkması ve bu hastaların COVID PCR veya antijen pozitifliklerinin bulunması olduğu söylenebilir.

Demografik veriler incelendiğinde PIMS hastalığının Kawasaki'ye oranla daha ileri yaşlarda da ortaya çıktığı çalışmalarca ortaya konmaktadır. Bizim çalışmamızda ekokardiyografik ve EKG verileri arasında yanlılık oluşmaması adına yaşlar eşitlenmiş olduğu için yaşlar arasında bir fark bulunmamaktadır. Yine hastalığın cinsiyet dağılımında da bir fark görülmemektedir. Mortalite tüm çalışma grubunda sadece bir PIMS hastasında görülmüştür. Laboratuvar verileri incelendiğinde, enflamasyonu gösteren değerlerin PIMS hastalarında daha yüksek seyrettiği görülmektedir. Tam kan sayımındaki en belirgin farklar PIMS'te görülen lenfopeni ve trombositopenidir.

Hastalar klinik olarak kıyaslandığında döküntü, konjunktivit ve servikal LAP'lar Kawasaki hastalığında daha sıkken, gastrointestinal bulgular ve respiratuvar sistem tutulumu PIMS'te belirgin olarak daha fazladır. Döküntü Kawasaki hastalarının %93,8'inde, konjunktivit %78'inde, servikal LAP %75'inde deskuamasyon %80,6'sında görülmektedir. Akciğer tutulumu PIMS hastalarının %65,8'inde görülmektedir. Tedavi algoritmalarında Kawasaki'nin uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasından dolayı daha net bir tedavi algoritması bulunmaktadır. Kawasaki hastalarının %98,4'ü IVIG tedavisi almışken, tamamı aspirin tedavisi almıştır. Bu oran PIMS'te daha farklıdır. %6,1'i sadece aspirin alırken, %30,3'ü enoksaparin, %63,6'sı kombine tedavi almıştır. Yine PIMS grubunda steroid kullanımı ve IVIG ile steroid kombinasyonu çok daha sık kullanılmıştır.

Her iki hastalık da en sık kardiyak tutulum göstermektedir. Erken dönemde tanısı konan ve tedavi edilen hastalarda koroner dilatasyon ve anevrizma gelişimi görülmemektedir. Her iki grup arasında koroner anevrizma gelişimi açısından bir fark görülmemektedir. Ventriküler disfonksiyon her iki hasta grubunda da görülebilmekte ve ekokardiyografi ve elektrokardiyografi verilerine bu yansımaktadır.

Sonuç olarak, her iki hastalık birbirine çok benzer özellikler taşımasına ve benzer kardiyak tutulumlar göstermesine rağmen hastaların demografik verileri, ön plandaki klinik semptomları açısından farklılıklar gösteren iki hastalıktır. Her iki hastalık da hayatı tehdit edici kardiyak tutulumlar gösterebilmektedir. Erken dönemde teşhis ve tedavi kalıcı hasarların engellenmesinde ciddi önem taşımaktadır.



7- KAYNAKLAR

1. 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.
2. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669-77.
3. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58.
4. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):247-58.
5. Singh S, Jindal AK, Piloni RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):36-44.
6. Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(3):e201720.
7. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*. 1967;16(3):178-222.
8. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10):75.
9. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. *Pediatr Int*. 2019;61(4):397-403.
10. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr*. 2019;62(8):292-6.

11. Yilmazer MM, Ozdemir R, Mese T, Kucuk M, Oner T, Devrim I, 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.
12. Gündüz M. Clinical Evaluation of Children with Kawasaki Disease Hospitalized in Our Clinic: A Retrospective Study. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia.* 2018.
13. Ozdemir H, Ciftci E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr.* 2010;56(4):260-2.
14. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26(2):196-200.
15. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J.* 2012;76(7):1581-6.
16. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(6):423.
17. Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(2):91-4.
18. 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(6):e38998.
19. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". *Yonsei Med J.* 2012;53(2):262-75.
20. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* 2008;72(2):274-80.
21. Cevik BS, Arici S, Ergenc Z, Kepenekli E, Gunal O, Yakut N. How safe are children with COVID-19 from cardiac risks? Pediatric risk assesment; insights from echocardiography and electrocardiography. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):981-90.

22. Capannari TE, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(2):355-60.
23. McCrindle BW, Cifra B. The role of echocardiography in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):50-5.
24. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):64-9.
25. Ballou M. Mechanisms of immune regulation by IVIG. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(6):509-15.
26. 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.
27. Takahashi M, Mason W. Kawasaki syndrome, Reye syndrome, and aspirin. *Pediatrics.* 1986;77(4):616-7.
28. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet.* 1984;2(8411):1055-8.
29. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;56(1):29-36.
30. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1993;123(4):657-9.
31. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2012;38(5):872-8.
32. 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.
33. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607-8.

34. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(7):1391-401.
35. Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(1):152-8.
36. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simo S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory Syndrome in Children Related to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e397-e401.
37. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369:m2094.
38. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(22).
39. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-8.
40. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074-80.
41. Shulman ST. Pediatric Coronavirus Disease-2019-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):285-6.
42. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr.* 2020;224:24-9.
43. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1081-8.

44. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvea M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790-4.
45. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-7.
46. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5967-75.
47. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin WH, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv*. 2020.
48. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-87.
49. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):168.
50. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K, Theocharis P, et al. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr*. 2021;234:27-32 e2.
51. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):896-903.
52. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1738-49.
53. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-69.

54. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):e1-e20.
55. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):19-32.
56. Shust GF, Soma VL, Kahn P, Ratner AJ. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Rev*. 2021;42(7):399-401.
57. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324(3):294-6.
58. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81 e7.
59. Felsenstein S, Duong P, Lane S, Jones C, Pain CE, Hedrich CM. Cardiac pathology and outcomes vary between Kawasaki disease and PIMS-TS. *Clin Immunol*. 2021;229:108780.
60. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-34.
61. Ward JL, Harwood R, Smith C, Kenny S, Clark M, Davis PJ, et al. Risk factors for PICU admission and death among children and young people hospitalized with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. *Nat Med*. 2022;28(1):193-200.
62. Robinson C, Chanchlani R, Gayowsky A, Brar S, Darling E, Demers C, et al. Incidence and short-term outcomes of Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2021;90(3):670-7.
63. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera SD, Filocamo G, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-

- C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):24.
64. Park JH, Choi HJ. Clinical implications of thrombocytosis in acute phase Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2021;180(6):1841-6.
65. Ganguly M, Nandi A, Banerjee P, Gupta P, Sarkar SD, Basu S, et al. A comparative study of IL-6, CRP and NT-proBNP levels in post-COVID multisystem inflammatory syndrome in children (MISC) and Kawasaki disease patients. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(1):27-31.
66. Williams V, Dash N, Suthar R, Mohandoss V, Jaiswal N, Kavitha TK, et al. Clinicolaboratory Profile, Treatment, Intensive Care Needs, and Outcome of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Intensive Care.* 2022;11(1):1-12.
67. Hayiroglu MI, Cinar T, Tekkesin AI. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(6):842-8.
68. Stasiak A, Perdas E, Smolewska E. Risk factors of a severe course of pediatric multi-system inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. *Eur J Pediatr.* 2022;181(10):3733-8.
69. Stewart DJ, Mudalige NL, Johnson M, Shroff R, du Pre P, Stojanovic J. Acute kidney injury in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is not associated with progression to chronic kidney disease. *Arch Dis Child.* 2022;107(3):e21.
70. Feingold KR, Shigenaga JK, Kazemi MR, McDonald CM, Patzek SM, Cross AS, et al. Mechanisms of triglyceride accumulation in activated macrophages. *J Leukoc Biol.* 2012;92(4):829-39.
71. Castoldi A, Monteiro LB, van Teijlingen Bakker N, Sanin DE, Rana N, Corrado M, et al. Triacylglycerol synthesis enhances macrophage inflammatory function. *Nat Commun.* 2020;11(1):4107.
72. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician.* 2015;91(6):365-71.

73. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol.* 2022;65:101516.
74. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(21):1911-20.
75. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 2021;143(1):78-88.
76. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567-74.